Aus der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenkrankheiten
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. D. Plester

Maligne Mehrfachneubildungen in der Universitäts-Hals-Nasen-Ohrenklinik Tübingen 1970–1980

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde

der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
RÜDIGER STROHM
aus Solingen

1984

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546518_0022

Aus der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenkrankheiten
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. D. Plester

Maligne Mehrfachneubildungen in der Universitäts-Hals-Nasen-Ohrenklinik Tübingen 1970 – 1980

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde

der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
RÜDIGER STROHM
aus Solingen

1984

Dekan: Professor Dr. H. D. Waller
1. Berichterstatter: Professor Dr. E. Steinbach
2. Berichterstatter: Professor Dr. H.-V. Gärtner

Druck: Zeeb-Druck, Tübingen 7 (Hagelloch)

INHALTSVERZEICHNIS

1. EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG. 1
   1.1 Einleitung. 1
   1.2 Fragestellung 2
2. PATIENTEN UND METHODIK. 4
   2.1 Patienten und Material 4
   2.2 Methodik 5
   2.2.1 Auswahl und Kriterien 5
   2.2.2 Auswahl. 12
   2.2.3 Kriterien zu "Synchron" und "Asynchron". . .13
3. ERGEBNISSE UND DISKUSSIONEN. 14
   3.1 Vorkommen von multiplen primären malignen Tumoren im Hals-Nasen-Ohrenbereich. 14
   3.1.1 Ergebnisse. 14
   3.1.2 Diskussion. 14
   3.2 Geschlechtsverteilung von multiplen primären malignen Tumoren im Hals-Nasen-Ohrenbereich 17
   3.2.1 Ergebnisse. 17
   3.2.2 Diskussion. 17
   3.3 Zeitliche Intervalle zwischen primären und sekundären Tumoren. 18
   3.3.1 Ergebnisse. 18
   3.3.2 Diskussion. 19
   3.4 Durchschnittsalter für Männer und Frauen bei Diagnose des ersten und zweiten Tumors. 21
   3.4.1 Ergebnisse. 21
   3.4.2 Diskussion 24
   3.5 Lokalisation und Verteilung.. 25
   3.5.1 Ergebnisse. 25
   3.5.2 Diskussion 28

3.6 Histologie und Verteilung 30
3.6.1 Ergebnisse. 30
3.6.2 Diskussion. 32

3.7 Kombinationen von multiplen primären malignen Tumoren im Hals-Nasen-Ohrenbereich. 33
3.7.1 Ergebnisse. 33
3.7.2 Diskussion. 35

3.8 Erfolgte Therapie und ihre Bedeutung für multiple primäre maligne Tumoren im Hals-Nasen-Ohrenbereich. 37
3.8.1 Ergebnisse. 37
3.8.2 Diskussion. 38

3.9 Überlebenszeiten. 39
3.9.1 Ergebnisse. 39
3.9.2 Diskussion. 39

4. ZUSAMMENFASSUNG. 40

5. SCHLUSS. 41

6. ANHANG 43

7. LITERATURVERZEICHNIS 46

1. EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG

1.1 Einleitung

Mit zunehmender Lebenserwartung nach einem malignen Tumorleiden, durch verbesserte Therapie- und Diagnosemöglichkeiten und immer gründlicher durchgeführter Nachsorge, gewinnt das Problem der multiplen primären bösartigen Neubildungen auch im Hals-Nasen-Ohrenbereich immer mehr an Bedeutung.

Mehr und mehr Patienten überleben ihr erstes Tumorleiden so lange, daß bei ihnen noch ein weiterer, unabhängig vom ersten Malignom entstandener, ja sogar in einigen wenigen Fällen noch ein dritter und mehr bösartige Tumoren diagnostiziert werden können.

Seit Billroth im Jahre 1879 in einem Fallreport das erste sicher dokumentierte Erscheinen von zwei gleichzeitig in einem Organismus auftretenden bösartigen Neoplasmen beschrieb, befaßten sich verschiedenste Autoren deutscher, französicher oder amerikanischer Herkunft anhand von teilweise sehr unterschiedlichen Definitionen des Begriffes "primäre multiple Neoplasmen" und mit zum Teil sehr kontroversen Meinungen mit diesem Thema; und schon lange ist ein Patient mit zwei oder mehreren malignen Tumoren, an denen er im Verlauf seines Lebens erkrankt, keine Kuriosität mehr.

Die Ergebnisse der vorhergegangenen Dissertationen und Arbeiten ließen im Gegenteil die Vermutung zu, daß es sich hierbei um ein durchaus ernstzunehmendes Problem in der Tumordiagnostik- und -behandlung mit zunehmender Tendenz handelt, wenn man zudem die Zunahme karzinogener Umweltfaktoren berücksichtigt.

1.2 Fragestellung

Sinn dieser Arbeit ist es, den Versuch einer allgemein gültigen Definition des Begriffes "multiple maligne Neoplasmen" im Hals-Nasen-Ohrenbereich zu unternehmen, wie auch eine zahlenmäßige Auswertung des Patientenbestandes der Tübinger Hals-Nasen-Ohren-Tumorkartei, welche nunmehr seit 1968 besteht und zum Zeitpunkt der Auswertung, am 15. 11.1981, die Karteikarten und Verlaufsbögen von 1193 Tumorpatienten enthielt.
Die nach der Definition des Begriffes "multiple primäre Malignome" fundamentalste und zugleich am einfachsten zu beantwortende Frage ist die nach der Häufigkeit des Auftretens von multiplen malignen Tumoren im Hals-Nasen-Ohrenbereich im Verhältnis zu singulären Tumorleiden.
Die Auswertung der Patientenkartei hat hierbei streng nach der vorgegebenen Definition zu erfolgen. Das Ergebnis soll danach mit den Resultaten anderer Autoren, welche sich mit diesem Thema auf dieselbe oder ähnliche Art und Weise befaßt haben, verglichen werden.
Die zahlenmäßige Auswertung soll ebenfalls dahingehend Einblick verschaffen, welche Kombinationen von Erst- und Zweittumoren, nur im Hals-Nasen-Ohrenbereich oder in Kombination mit übrigen Organen oder Körperpartien, häufig sind und einen Versuch ermöglichen, besonders risikoreiche Tumorformen und Lokalisationen, im Hinblick auf die Entstehung eines möglichen Zweittumors, aufzudecken.
Weiterhin von Interesse ist die Auswertung bezüglich der Geschlechtsverteilung multipler Malignombildungen im Hals-Nasen-Ohrenbereich generell und die Verteilung auf die verschiedenen Altersgruppen bei Männern und Frauen speziell.

Auch sind durchschnittliche Alterszahlen im Zeitpunkt der Erkrankung am Zweittumor und die durchschnittliche Latenzzeit zwischen den einzelenen Malignomleiden zu ermitteln. Weiterhin interessant ist die durchschnittliche Überlebenszeit nach dem letzten Tumor, oder die durchschnittlichen Zeiten bis zum Tode der Patienten.
Nach Vergleichen der histologischen Formen - anhand der Befunde der histopathologischen Institute und Verlaufsbögen - von Ersttumor und Zweittumor (je nach Fall und Drittumor) soll darüberhinaus auch ein Überblick über die erfolgten therapeutischen Maßnahmen und die Verläufe der Malignome gegeben werden.
Letztlich sollen Antworten auf die Fragen gefunden werden, welche sich in der einschlägigen Literatur oftmals als Kernfragen herauskristallisiert haben, und - dies sei hier schon vorweggenommen - welche gerade zu den kontroversesten Meinungen geführt haben.
Begünstigt oder verhindert das Vorhandensein eines malignen Tumors im Hals-Nasen-Ohrenbereich oder in übrigen Organen die Entstehung von weiteren unabhängigen Malignomen in demselben Organismus, oder hat er gar keinen Einfluß darauf?
Dabei stellt sich die Frage, welche auch in fast allen wirklich kritischen Artikeln und Arbeiten wenigstens angesprochen wurde:
Inwiefern ist die Therapie des ersten Tumors- sei es durch Chemotherapie oder Strahlentherapie - verantwortlich für die Entstehung des Zweittumors und welche Schlüsse können daraus gezogen werden.

2. PATIENTEN UND METHODIK

2.1 Patienten und Material

Seit Gründung der Tübinger Hals-Nasen-Ohren-Tumorkartei 1968 bis zum November 1980, wurden 1193 Männer und Frauen mit einem Tumorleiden im Hals-Nasen-Ohrenbereich aufgenommen. Nach Durchsicht der Tumorkartei im Hinblick auf Patienten mit Mehrfachtumoren, was nach einer vorher vereinbarten strengen Definition erfolgte, ergaben sich 49 Männer und Frauen, welche im Laufe ihres Lebens an zwei (in drei Fällen sogar an drei) voneinander unabhängigen malignen Tumoren erkrankt waren. Die Festlegung der Definition geschah in enger Anlehnung an die von Warren & Gates (37) 1932 geforderten Kriterien für "multiple primäre maligne Tumoren" und für die Auswahl war es ausreichend, wenn sich wenigstens einer der Tumoren im Hals-Nasen-Ohrenbereich befand.

Nach Ablichtung sämtlicher Unterlagen der 49 Patienten, welche Verlaufsbögen, Briefe der histopathologischen und strahlenmedizinischen Institute und Operationsberichte enthalten, kamen bei jedem Fall speziell auf die Problematik der Arbeit zugeschnittene Fragebögen (s.Anhang) zur Anwendung.

In diese wurden alle wichtigen Daten wie Geschlecht, Alter bei Diagnosestellung der einzelnen Tumoren, histologische Befunde, Lokalisation, Therapie, eine Art Kurzanamnese und dergleichen eingetragen. Die Auswertung erfolgte dann später anhand dieser Bögen.

Zum Zeitpunkt der Unterlageneinsicht ließen sich nicht bei allen Patienten vollständige Datenreihen ermitteln. Oft fehlte der weitere Verlauf - Patienten waren nicht mehr zu Nachuntersuchungen erschienen oder zwischenzeitlich verstorben. Aus diesem Grunde und zur Vervollständigung der Kartei wurden die Patienten, deren Angehörige oder weiterbehandelnde Ärzte angeschrieben und so die erforderlichen Informationen eingeholt.

Eine zusammenfassende Tabelle (siehe Tabelle Nr. 1) ergab dann in einer Übersicht die Möglichkeit Zusammenhänge zu erkennen, die durchschnittliche Latenzzeit zwischen den einzelnen Tumorleiden, Durchschnittsalter bei Männern und Frauen bei Diagnose des ersten, zweiten oder dritten Tumors, besonders auffällige Kombinationen von Tumorlokalisationen- und -arten oder auch ganz einfach das zahlenmäßige Verhältnis zwischen männlichen oder weiblichen Trägern von multiplen primären Malignomen.
Zwar läßt sich bei Betrachten der doch relativ geringen Anzahl von 49 Fällen kein repräsentativer Überblick vermuten, und lassen auch die recht kleinen Ergebnisgruppen und Zahlen nicht zu, daß trotz besonders auffälliger Kombination von Lokalisationen oder Tumorintervallen von einer 'Signifikanz' gesprochen werden kann, so kann doch nach Vergleich der eigenen Resultate mit denen der einschlägigen Literatur anderer Autoren auf einzelne, immer wiederkehrende Definitionen, Gesetzmäßigkeiten oder Besonderheiten aufmerksam gemacht werden, um auch so dem Praktiker die Möglichkeit des Vergleiches zu geben und dem Leser die Problematik näherzubringen.

2.2 Methodik

2.2.1 Auswahl und Kriterien

Soll eine Auswahl aus einem Kollektiv nicht anhand von willkürlichen Kriterien geschehen, so braucht man für das was ausgewählt werden soll eine strenge Definition. Um die klassische Definition des Begriffes "multiple primäre maligne Neoplasmen" durch Billroth 1879 (zitiert v. Warren & Gates 37) ist bereits genug diskutiert worden.
Namhafte Autoren wie Warren & Gates (37), Moertel (27), Cachin und Mitarbeiter (9), Cahan und Mitarbeiter (10), Marchetta und Mitarbeiter (24), Goldsher und Mitarbeiter (19), Deviri und Mitarbeiter (12), Walthers (zitiert von During 13) befaßten sich eingehend mit dem Problem, die Kriterien für das Erkennen solcher Neoplasmen in einer allgemein an-

Pat.	Geschl.	Aufn. Datum	Datum d. Diagnose 1.Tu.	2.Tu.	3.Tu.	Alter b.Diagnose 1.Tu.	2.Tu.	3.Tu.	Zeitinterv.	Lokalisation 1.Tu.	2.Tu.	3.T
1. B.X.	M.	11.78	10.77	10.78	-	73-4	74-4	-	12 M.	Prostata	Hypophar.	-
2. B.P.	M.	9.70	9.70	7.76	-	74-0	79-10	-	6 J. 10 M.	Lary.s.gl.	Haut-Wange	-
3. B.W.	M.	8.77	8.77	8.77	-	74-11	74-11	-	-	Ohrmuschel	Nasenrücken	-
4. B.A.	M.	12.74	12.74	4.75	-	48-2	48-6	-	4 M.	UK	Larynx-gl.	-
5. D.E.	W.	11.75	11.75	8.77	-	68-2	69-11	-	1 J. 9 M.	Kh. re.	Generalis.	-
6. E.H.	M.	10.74	10.74	10.74	-	62-6	62-6	-	-	Larynx-gl.	Thyreoid	-
7. F.A.	W.	6.76	6.75	6.76	-	70-5	71-5	-	12 M.	Generalis.	Zunge-Epiph.	-
8. F.J.	M.	4.73	4.73	4.75	-	68-9	70-9	-	2 J.	Larynx-gl.	Scapula li.	-
9. F.A.	M.	4.80	12.79	3.80	-	58-0	58-3	-	3 M.	Leiste li.	Kh. re.	-
10. F.J.	W.	8.75	10.74	8.75	-	55-2	56-0	-	10 M.	Magen	Tonsillen	-
11. G.F.	M.	4.73	4.75	3.80	-	52-1	57-0	-	4 J. 11 M.	Larynx-gl.	Oesophag.	-
12. H.H.	M.	6.77	6.77	5.80	-	53-0	55-11	-	2 J. 11 M.	Epiglottis	Larynx-s.gl.	-
13. H.K.	W.	4.77	4.77	12.77	-	59-1	59-9	-	8 M.	Tonsillen	Halsseite re.	-
14. H.E.	M.	2.73	12.66	2.73	-	67-11	74-1	-	6 J. 3 M.	Darm	Hypophar.	-
15. H.B.	M.	11.69	1.60	11.69		46-8	56-6	-	9 J. 10 M.	Lunge	Larynx supr. gl.	Hau Sch
16. H.R.	M.	3.79	3.79	4.80	-	70-4	71-5	-	1 J. 1 M.	Lary. supr. gl.	Lunge	-
17. H.R.	W.	7.75	1933	7.75	-	32-0	74-2	-	42 J. 7 M.	Cervix-Ut.	Zunge+Mb.	-
18. H.P.	M.	8.71	11.65	8.71	-	43-9	49-6	-	5 J. 9 M.	UK-Haut	Epiphar	-
19. H.J.	W.	8.77	8.64	8.77	-	42-9	55-9	-	13 J.	Zunge+Mb.	Tonsillen	-
20. H.D.	M.	1.77	1.77	7.77	-	29-4	29-10	-	6 M.	Hals	Leber	-
21. H.S.	M.	10.74	10.74	10.74	3.76	70-2	70-2	71-7	*/1 J.5 M.	Nasenspitze	Glabella	OK
22. J.J.	M.	1.77	8.76	10.76	-	70-5	70-7	-	2 M.	Lunge	Zunge	-
23. K.E.	M.	10.75	10.75	7.76	-	67-10	68-7	-	9 M.	Zunge	Haut-Rücken	-
24. K.P.	W.	8.78	8.78	4.80	-	61-0	62-8	-	1 J. 8 M.	Larynx-gl.	Corp.Uteri	-
25. K.H.	M.	11.75	7.66	11.75	-	60-10	70-2	-	9 J. 4 M.	Larynx.s.gl.	Larynx supr. gl.	-
26. K.J.	M.	4.78	4.78	4.78	-	72-3	72-3	-	-	Hypophar.	Unterlippe	-
27 K.E.	M.	6.74	6.74	11.75	-	49-9	51-2	-	1 J. 5 M.	Nasensept.	Darm	-
28. K.R.	W.	3.80	3.80	9.80	-	50-4	50-10	-	6 M.	Lunge	Larynx supr. gl.	-
29. K.E.	M.	1.77	1.77	8.79	-	64-9	67-4	-	2 J. 7 M.	Larynx.s.gl.	Darm	-
30. K.L.	W.	11.79	1977	11.79	-	68-0	70-0	-	2 J.	Nasenwurzel	Stirnhöhle	-

TABELLE NR. 1 Übersicht über 49 Fälle von primären malignen Tumoren im Hals-Nasen-
TEIL -A- Ohrenbereich - Stichtag 15.11.1980

Histologie				Therapie		
1. Tum.	2. Tum.	3.Tum.	Verlauf	1. Tum.	2.Tum.	Pat.
Adeno-Ca.	ger.v.Pl.-ca.	-	2 M. t d.2.Tu.	6000 R	-	1.
ger.v.Pl.-ca.	v.Pl.-ca.	-	lebt	OP+ 6000 R	OP	2.
v.Pl.-ca.	Basaliom	-	lebt	OP+ 6000 R	OP+ 6000 R	3.
v.Pl.-ca.	v.Pl.-ca.	-	lebt	OP+ 8000 R	6000 R	4.
anapl.-ca.	Lymphom	-	lebt	OP+11000 R	OP+ 6000 R	5.
v.Pl.-ca.	foll-pap.-ca.	-	lebt	OP+ 5800 R	OP+ 5000 R	6.
Lymphogran.IV-B	n.v.Pl.-ca.	-	lebt	Chemoth.	7000 R	7.
anapl.-ca.	Melanom	-	lebt	7000 R	7000 R	8.
non.Hodgk.-Sa.	n.v.Pl.-ca.	-	2 M. t d.2.Tu.	45 gy.	38 gy.	9.
Sarkom	Schmincke	-	1J.4M.t d.1.Tu.	OP	6000 R	10.
n.v.Pl.-ca.	ger.v.Pl.-ca.	-	lebt	OP+ 6000 R	OP + Rad.	11.
n.v.Pl.-ca.	ger.v.Pl.-ca.	-	2 M. t d. 2.Tu.	OP	12 gy.	12.
Schmincke	Immunobl.-Sa.	-	lebt	6000 R	OP	13.
Adeno-Ca.	anapl.-ca.	-	3 J. t d.2.Tu.	OP	OP+ 7000 R	14.
Bronch.-Ca.	n.v.Pl.-ca	Basaliom	lebt	Rad.	OP	15.
anapl.-ca.	v.Pl.-ca.	-	lebt	66 gy.	-	16.
Cervix-ca.	Sarkom	-	lebt	Rad.	Chem.+7000R	17.
Hodgkin	Schmincke	-	lebt	4500 R	6000 R	18.
v.Pl.-ca.	Zylindrom	-	lebt	OP+ 4500 R	OP	19.
n.Hodgkin Lymph.	Ca.	-	lebt	Rad.+Chem.	-	20.
Basaliom	Talgdr.ca.	ger.v.Pl.ca	lebt	OP+21000 R	OP+ 4000 R	21.
Bronch .-Ca.	v.Pl.-ca.	-	lebt	Rad.	OP+16000 R	22.
n.v.Pl.-ca.	Basaliom	-	lebt	16400 R	OP	23.
v.Pl.-ca.	Ca.	-	lebt	OP	OP	24.
ger.v.Pl.-ca.	v.Pl.-ca. ca.-in Situ.	-	lebt	8000 R	OP	25.
ger.v.Pl.-ca.	v.Pl.-ca.	-	1 J.t d.1.Tu.	17000 R	-	26.
Sarkom	Adeno-Ca.	-	lebt	6000 R	OP	27.
Bronch.-ca.	v.Pl.-ca.	-	3 M.t d.2.Tu.	Chemoth.	-	28.
ger.v.Pl.-ca.	Adeno-Ca.	-	lebt	6000 R	OP	29.
Basaliom	anapl.-Ca.	-	lebt	OP+Rad.	OP+60 gy.	30.

TABELLE NR.1
TEIL -B-

Übersicht über 49 Fälle von primären multiplen malignen Tumoren im Hals-Nasen-Ohrenbereich - Stichtag 15.11.1980

Pat.	Geschl.	Aufn. Datum	Datum d. Diagnose 1.Tu.	2.Tu.	3.Tu.	Alter b. Diagnose 1.Tu.	2.Tu.	3.Tu.	Zeitinterv.	Lokalisation 1.Tu.	2.Tu.	3.T
31. K.L.	M.	4.75	4.75	4.75	-	65-8	65-8	-	-	Epiphar.	Oberlid li.	-
32. K.E.	W.	3.79	11.71	1974	-	77-1	80-0	-	3 J.	Wange+UK li.	UK li.+Mb.	-
33. P.A.	M.	8.75	1965	8.75	-	64-0	73-9	-	10 J.	Ob.schenk.re.	Epiphar.	-
34. R.F.	M.	5.73	1969	5.78	-	56-0	64-6	-	9 J. 5 M.	Larynx-gl.	Blase	-
35. R.T.	M.	3.76	3.74	5.80	-	49-3	55-5	-	6 J. 2 M.	Epiphar. Keilbeinh.	Prostata	-
36. S.H.	M.	10.77	6.77	10.78	-	41-7	42-9	-	1 J. 2 M.	Gaumen	Oesophagus	-
37. S.J.	W.	1.73	1.73	9.76	-	71-11	75-7	-	3 J. 8 M.	Zunge,Tonsil.	Haut-Jochb.	-
38. S.W.	M.	9.79	9.79	11.79	-	71-3	71-5	-	2 M.	Kh. re.	Lunge	-
39. S.A.	W.	11.75	1.75	11.75	-	74-2	75-0	-	10 M.	Magen	Parotis	-
40. S.H.	M.	4.78	1951	1972	4.78	53-0	74-0	79-6	21J./5J.6M.	Nacken	Schläfe li.	Oes
41. S.K.	M.	12.74	12.74	12.79	-	56-1	61-1	-	5 J.	Tons.,Gaumen	Niere,Blase	-
42. S.R.	M.	4.75	4.75	4.75	-	65-2	65-2	-	-	Parotis	Hypophar.li.	-
43. V.A.	W.	3.79	7.78	2.79	-	88-9	89-4	-	7 M.	Darm	Kieferwink.	-
44. W.W.	M.	2.80	2.80	2.80	-	65-7	65-7	-	-	Larynx supr. gl.	Lunge	-
45. W.G.	W.	1.76	3.65	1.76	-	53-1	63-11	-	10 J.10 M.	Mamma	Schilddr.	-
46. W.M.	M.	7.75	6.64	3.80	-	56-5	72-2	-	15 J. 9 M.	Larynx-gl.	Larynx supr. gl.	-
47. W.S.	M.	8.76	1959	8.76	-	66-0	83-4	-	17 J.	Rectum	Hypophar.	-
48. W.A.	M.	2.80	1973	2.80	-	46-8	53-1	-	6 J. 5 M.	Gaumenb.	Oesophag.	-
49. Z.M.	M.	1.75	10.73	10.73	-	68-2	68-2	-	-	Magen	Larynx gl.	-

TABELLE NR. 1 TEIL -A- Übersicht über 49 Fälle von primären multiplen malignen Tumoren im Hals-Nasen-Ohrenbereich - Stichtag 15.11.1980

Histologie				Therapie		
1.Tum.	2.Tum.	3.Tum.	Verlauf	1. Tum.	2.Tum.	Pat.
n.v.Pl.-ca.	Basaliom	-	lebt	6000 R	-	31.
Basaliom	Melanom	-	lebt	6500 R	OP	32.
Spindelzell Sa.	anapl.-ca.	-	8 M.t d.2.Tu.	OP+ 6000 R	OP+ 6000 R	33.
ger.v.Pl.-ca.	Ca.	-	lebt	OP+ 6000 R	-	34.
anapl.-ca.	Ca.	-	lebt	OP+18000 R	-	35.
verh.Pl.-ca.	anapl.-Ca.	-	lebt	OP+ 6000 R	OP+ 6000 R	36.
n.v.Pl.-ca.	Basaliom	-	lebt	16000 R	OP	37.
ger.v.Pl.-ca.	Bronch.-ca.	-	lebt	OP+ 50 gy.	-	38.
ger.v.Pl.-ca.	verh.Pl.-ca.	-	8 M.t d.2.Tu.	OP	OP+Rad.	39.
Strahlen-ca.	v.Pl.-ca.	anapl.Ca.	lebt	OP	Rad.	40.
v.Pl.-ca.	Ca.	-	lebt	OP+ 6500 L	OP	41.
Mal.Mischt.	v.Pl.-ca.	-	5 M.t d.2.Tu.	OP+ 6000 R	OP+ 6000 R	42.
Adeno-Ca.	Neurino Sa.	-	lebt	OP	OP+35 gy.	43.
v.Pl.-ca.	Bronch.-Ca.	-	2 M.t d.2.Tu.	Rad.	Rad.	44.
Adeno-Ca.	Papill.Ca.	-	lebt	OP+11000 R	OP+ 6000 R	45.
n.v.Pl.-ca.	anapl.-ca.	-	lebt	8000 R	60 gy.	46.
Ca.	v.Pl.-ca.	-	6 M.t d.2.Tu.	OP+Rad.	6000 R	47.
verh.Pl.-ca.	ger.v.Pl.-ca.	-	6 M. t d.2.Tu.	OP	Rad.	48.
Ca.	ger.v.Pl.-ca.	-	lebt	OP	6000 R	49.

TABELLE NR. 1 Übersicht über 49 Fälle von primären multiplen malignen
TEIL -B- Tumoren im Hals-Nasen-Ohrenbereich - Stichtag 15.11.1980

erkannten Definition festzulegen. Springorum (zitiert von Bruchmüller u.M. 7) fordert vier Kriterien, die jedoch nicht immer erfüllt sein müssen

1. Zeitliche Differenz
2. Räumliche Differenz
3. Histologisch verschiedener Aufbau
4. Rezidivfreiheit nach Radikaloperation des zweiten Tumors

Walthers (zitiert von During 13) versteht unter primären multiplen bösartigen Geschwülsten Tumoren, die sich

1. bei einem Patienten gleichzeitig oder nacheinander entwickeln.
2. Für die ein Abhängigkeitsverhältnis im Sinne Primärtumor-Metastase nicht gilt

Billroth (zitiert von Warren & Gates 37) geht in seinen Forderungen sehr weit und faßt die Kriterien sehr eng

1. Jeder Tumor muß ein anderes histologisches Erscheinungsbild haben.
2. Die Tumoren müssen in verschiedenen Lokalisationen entstehen.
3. Jeder Tumor hat seine eigenen Metastasen zu bilden

Es leuchtet ein, daß durch die letzte Forderung eine große Anzahl von Fällen ausscheidet.
Warren & Gates (37) stellten in ihrer Arbeit von 1932 eine Definition auf, welche an die von Billroth anknüpft, jedoch sie liberalisierten diese in wichtigen Punkten. Sie wußten, daß die von Billroth aufgestellten Bedingungen nicht immer erfüllt zu sein brauchen und forderten:

1. Jeder Tumor hat maligne zu sein.
2. Die Tumoren müssen eindeutig verschieden sein
3. Die Möglichkeit, daß ein Tumor Metastase des anderen ist, muß auszuschließen sein.

Moertel (27) formulierte seine eigene Definition für multiple primäre bösartige Tumoren, die mehr einer Klassifikation gleichkommt:

I Multiple primäre maligne Neoplasmen mit "multizentrischem" Ursprung

- A In demselben Organ und Gewebe
- B Tumoren in demselben Gewebe und in aneinandergrenzenden Organen
- C Tumoren in paarigen Organen (z.B. beidseitiges Mammakarzinom)

II Multiple primäre Malignome in verschiedenen Organen oder Geweben

III Multiple primäre Malignome mit "multizentrischem" Ursprung plus multiple primäre Malignome in verschiedenen Organen oder Geweben

Bei dem Begriff des "multizentrischen" Ursprungs stützt sich Moertel auf die Arbeiten von Slaughter und Mitarbeiter (33) der mit dem Begriff der "Field Cancerization" die "Mehrfachtumorbildung" in einunddemselben Gewebe in aneinandergrenzenden Organen umschreibt, die alle einem gemeinsamen schädlichen Agens (Cokarzinogen) ausgesetzt sind, z.B. Nikotin - Raucherstraße: Mund-Pharynx-Larynx-Lunge.
Gemeinsam für die wenigen Arbeiten, die sich auf diese Definition stützen ist, daß sie einen weit über dem Durchschnitt liegenden hohen Anteil von multiplen primären bösartigen Tumoren errechneten.
Die hier vorliegende Arbeit stützt sich bei der Auswahl der relevanten Fälle auf Kriterien, die in sehr enger Anlehnung an die von Warren & Gates festgelegte - und mittlerweile auch international anerkannte - Definition festgelegt wurden.

Wir verstehen unter malignen Mehrfachneubildungen im Hals-Nasen-Ohrenbereich die Tumoren

1. von denen mindestens einer im Hals-Nasen-Ohrenbereich liegt.
2. Jeder Tumor muß erwiesen maligne sein.
3. Die Tumoren müssen eindeutig verschieden sein.
4. Die Möglichkeit einer Abhängigkeit der Tumoren untereinander im Sinne Primärtumor-Metastase muß ausgeschlossen sein.

2.2.2 Auswahl

Zur Auswertung wurden alle Fälle herangezogen, die mindestens einen malignen Tumor im Hals-Nasen-Ohrenbereich aufzuweisen hatten.
Wir bezogen darunter ein:

Äußere Haut im Hals-Nasen-Ohrenbereich
Epipharynx
Nasenhaupt- und -nebenhöhlen
Tonsillen - Weicher Gaumen
Mundhöhle, Oberkiefer und Unterkiefer
Zunge, Mundboden
Mesopharynx, Hypopharynx
Äußeres Ohr und Gehörgang

Maligne Bluterkrankungen kann man nach Ansicht der Haematologen in die Reihe der malignen Geschwülste einreihen (Bruchmüller und Mitarb. 7), so daß Fall 13 - Immunoblastisches Sarkom - als maligne Erkrankung von Blut und

blutbildenden Organen (Eder 41) seine Berechtigung in unserer Untersuchung hat.
Ebenfalls miteinbezogen wurden alle bösartigen tumorösen Veränderungen der äußeren Haut, was in Einklang mit den Auswahlkriterien der anderen Autoren, welche sich mit der Problematik der multiplen primären bösartigen Tumoren beschäftigt haben, steht.

2.2.3 Zur Definition "Synchron" und Asynchron"

Semantisch versteht man unter dem Begriff "synchron" zeitgleich, gleichlaufend und unter dem Begriff "asynchron" nicht gleichzeitig.
Die Entscheidung, ob die Malignome in dieser Studie als synchron oder asynchron anzusehen sind, fiel gelegentlich schwer. Dies lag teilweise wahrscheinlich an der Entwicklungsweise vieler der Tumoren. So entsteht zum Beispiel das Oesophagus-Karzinom über lange Perioden hinweg in relativ ruhigen Phasen, bevor es voll aufblüht, invasiv wird, und bevor seine Symptomatik voll zur Geltung kommt. Oft wird in den Verlaufsbögen der Tumorpatienten von Schluckbeschwerden, Globusgefühl oder Atemnot Monate vor der ersten Aufnahme gesprochen. Wir beschlossen daher, für diese Arbeit, daß multiple primäre bösartige Neoplasmen dann als synchron bezeichnet werden und als solche zur Auswertung kommen, wenn der zeitliche Abstand zwischen ihnen sechs Monate nicht überschreitet. Wagenfeld und Mitarbeiter (36).
Asynchrone maligne primäre Neoplasmen schlossen die Tumoren ein, welche sich länger als sechs Monate nach der Diagnose des ersten Tumors entwickelten. Diese Regelung befindet sich im Einklang mit der Mehrzahl der Autoren, die sich mit diesem Thema befaßten.

3. ERGEBNISSE UND DISKUSSION DER ERGEBNISSE

3.1 Vorkommen von multiplen primären malignen Tumoren im Hals-Nasen-Ohrenbereich

3.1.1 Ergebnisse

Seit Ende 1969 bis Mitte November 1980 wurden in der Hals-Nasen-Ohrenklinik Tübingen 1193 Patienten, die an einem malignen Tumor im Hals-Nasen-Ohrenbereich erkrankt waren, aufgenommen und in der hauseigenen Tumorkartei registriert.
Darunter litten 49 Tumorträger an multiplen primären malignen Neoplasmen, das heißt, sie hatten im Verlauf ihres Lebens noch einen zusätzlichen, drei von ihnen sogar noch einen dritten, bösartigen Tumor entwickelt.
Im Verhältnis zur Gesamtzahl der in diesem Zeitraum aufgenommenen Patienten, entspricht dieses einem Wert von abgerundet:

4,1 %

3.1.2 Diskussion

Multiple primäre Malignome, die sich in demselben Patienten entwickeln, sind kein ungewöhnliches Phänomen. Allgemein wird angenommen, daß eine Person mit einem bösartigen Tumor viel eher einen zweiten malignen Tumor entwickeln kann, als man alleine durch Zufall erklären kann. Es ist schwierig das genaue Vorkommen dieses Problemes festzulegen, wenn auch Statistiken von 1 % bis zu ca. 11 % aufgestellt worden sind.
Vrabec (35).
Das Ergebnis von 4,1 % Vorkommen von multiplen primären Malignomen im Hals-Nasen-Ohrenbereich ist eher ein niedriger Wert, sieht man die Resultate diesbezüglich anderer Arbeiten mit ähnlicher Problematik. Zwar geben die Autoren

leider nicht immer Werte für das von ihnen ermittelte Gesamtvorkommen an, jedoch sollen hier wenigstens einige Autoren mit ihren Resultaten aufgeführt werden, um eine Vergleichsmöglichkeit zu geben: Brown (6) errechnete einen Wert von 3,8 % als er das Vorkommen von Larynx-Karzinomen in Kombination mit anderen Malignomen untersuchte. Owen (zitiert von Warren & Gates 37) fand einen Wert von 3,9 %, Warren & Gates (37) errechneten einen Wert um 1,8 %. Mitchell (26) errechnete bei seinen Untersuchungen die Häufigkeit von 7,3 % für Bronchialkarzinome in Kombination mit anderen Tumoren. Goldsher und Mitarbeiter (19) errechneten bei ihren Studien einen Wert von 5 %. Moetel (zitiert von Baldwin und Mitarb. 2) fand in klinischen Untersuchungen und anhand von Autopsien einen Wert von 5,1 % für maligne Mehrfachtumore im Kopf- und Halsbereich.
Diese Liste ließe sich noch lange weiterführen. Wichtig erscheint jedoch noch, auf folgendes aufmerksam zu machen. Man muß zur Kenntnis nehmen, daß die beiden größten Untersuchungsreihen, die von Brand & Jekabson und die von Junghanns (zitiert von Warren & Gates 37), extrem niedrige Werte für das Auftreten von multiplen Fällen herausfanden und daß die meisten Autoren, die diesbezüglich Berechnungen anstellten, dies gezielt taten; z.B.: auf Kombinationen in Verbindung mit Larynx oder Bronchialkarzinomen, bei denen sie eine besondere Häufigkeit von multiplen primären Malignomen schon von vorneherein erwarteten.

In einer Übersichtstabelle, welche During (13) im Jahre 1969 veröffentlichte, sind die Einzelergebnisse bezüglich der Häufigkeit von multiplen primären Malignomen verschiedener Statistiken aufgezählt.

AUTOR	PROZENTSATZ	GESAMT	MULTIPLE
Ackermann	1,2	5576	68
Albrecht	3,3	6188	203
Anderhub	3,28		
Becker	0,7	6656	44
Bergsjö	13	484	115
Brindlay und Rice	4,7	1091	51
Burke	7,8	583	46
Cieslock	2,1	in Sektionsstatistiken	
	4,04	in Klinikstatistiken	
Cocchi	1,17		
Day	3,9		
Epstein, Payne und Shaw	2,3	Sammelstatistik	
Egli	27,2		
Fried	1,6	1514	24
Gibel, Berndt, Schwarz	2,5	4205	105
Grimsehl, Renner	0,55	4581-	25
Henlon	2,5		
Haine	1 - 3		
Hemberger	0,51	4881	25
Hilgert	2,2	1257	28
v. Hodenberg, Bauer	3,68	678	25
Junghans	0,45	4192	19
v. Karger	1,0	1400	14
Kern,Meyer-Hamme,Zwirner	1,7	5878-	100
McDonald	10,7	9723	1010
Malmio	2,35	27712	650
Malmio	3,5	Sammelstatistik	
Sektionsstatistik	2,1	54299	1139
Klinikstatistik	3,9	166519	6529
Marzotko	1,9	2010	38
Mider et al.	4,5	3996	203
Moertel, Dockerty	5,1	37580	
Baggenstoss			
Müller	0,28	6362	18
Pfarschner	1,5		
Protzen	4,05	2145	87
Puhr	14,04		
Schreiner et al.	2,7	11212	307
Wallace	4,5	3006	134
Walther	3,85	13212	529
Warren & Gates	1,84		
Watson	32		
Ziegler	0,9	2560	23
42 Autoren	193,1	389490-	11559 Total

Der Durchschnitt der von den einzelnen Autoren errechneten Vorkommenswerte ergibt 4,6 %. Ein Wert, der sehr nahe bei dem von uns errechneten Wert von 4,1 % liegt. Auch der Durchschnitt der unter den Rubriken 'Gesamt' und 'multiple' aufgeführten Einzelergebnisse ergibt mit 3,0 % einen Wert, welcher ebenfalls in der Nähe des Ergebnisses unserer Auswertungen liegt, und wiederum beweist, daß bei zahlenmäßig größeren Untersuchungsreihen eher kleinere Ergebnisse für das Vorkommen von multiplen primären bösartigen Tumoren zu erwarten sind.

3.2 Geschlechtsverteilung bei multiplen primären Malignomen im Hals-Nasen-Ohrenbereich

3.2.1 Ergebnisse

Bei der Untersuchung der Geschlechtsverteilung unter den 49 Fällen mit multiplen primären bösartigen Tumoren ergab sich ein Verhältnis von 35 männlichen Patienten zu 14 weiblichen Patienten

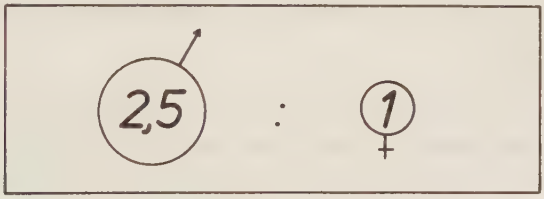


Abb. 1

3.2.2 Diskussion

Das Ergebnis zur Frage der Geschlechtsverteilung bei multiplen bösartigen primären Neoplasmen im Hals-Nasen-Ohrenbereich, welches besagt, daß Männer 2,5 mal öfter als Frauen hieran erkranken, ist nicht ungewöhnlich, betrachtet man die Resultate diesbezüglich anderer Autoren.
Warren & Gates (37) fanden in ihren Studien eine Geschlechtsverteilung von 1,6 männlichen zu 1 weiblichen Fall, Odette

und Mitarbeiter (30) errechneten eine ähnlich hohe Differenz zwischen männlichen und weiblichen Tumorträgern. Sie kamen zu einer Verteilungsrate von 1,5 männlichen Patienten zu 1 weiblichen Patient.

Marchetta u.Mitarb. (24)	4	♂ : 1 ♀
Deviri u. Mitarb. (12)	8	♂ : 1 ♀
Cahan u. Mitarb. (10)	5,7	♂ : 1 ♀
Brown (6)	30	♂ : 1 ♀

Eine Antwort auf die Frage, warum diese Verteilung sich immer wiederholt, warum Männer weit öfter von multiplen primären Malignomen befallen werden, vermag keiner der Autoren zu geben. Möglicherweise sind jedoch Lebensgewohnheiten in Bezug auf Nikotin- und Alkoholabusus oder auch Einflüsse von Cokarzinomen am Arbeitsort, welche das Ergebnis so zu Ungunsten der männlichen Patienten beeinflussen, eine Antwort auf dieses Problem.

3.3 Zeitintervall zwischen primären und sekundären Tumoren

3.3.1 Ergebnisse

Die Auswertung der zeitlichen Abstände zwischen Auftreten des ersten Malignoms und Auftreten des zweiten Malignoms bei Patienten mit multiplen primären Malignomen im Hals-Nasen-Ohrenbereich führten zu folgenden Ergebnissen. Synchron - nach Definition also bis zu sechs Monaten Latenzzeit - traten 13 Fälle mit zwei multiplen primären Malignomen auf. Bei einem der Patienten mit einem dritten Malignom traten die beiden ersten Tumore gleichzeitig auf. Hieraus ergaben sich also 14 Fälle bei denen sowohl der erste bösartige Tumor als auch der Zweite gleichzeitig auftraten. Von diesen hatten sechs Patienten ein zeitliches Intervall von maximal 6 Monaten, die restlichen acht

wurden gleichzeitig entdeckt.
Bei 35 Fällen des Patientenkollektivs liegen die Tumoren zeitlich mehr als 6 Monate auseinander und müssen definitionsgemäß als asynchron bezeichnet werden.
Das durchschnittliche Zeitintervall bei den asynchronen Fällen liegt bei

6 Jahren und 4,5 Monaten

mit einem Extremwert von 42 Jahren bei einem Fall. Der Median liegt bei 3-4 Jahren. Erwähnenswert ist hierbei, daß in 6 der 14 Fälle -also 43 %- mit synchron auftretenden Tumoren, sowohl Erst- als auch Zweitmalignom, einunddemselben Organsystem angehören bzw. auf eine einheitliche Entstehungsursache (man denke an die sogenannte Raucherstraße) schließen lassen.
Zum Vergleich hierzu können bei den 35 asynchronen Fällen nur 10 Patienten -also nur 29 %- errechnet werden, bei denen die obengenannten Voraussetzungen vorliegen.

3.3.2 Diskussion

Ein wichtiger Aspekt bei der Behandlung eines Patienten mit multiplen malignen Tumorleiden ist die Untersuchung der Zeitintervalle. Die errechneten Intervalle sollten dahingehend ausgewertet werden, daß sich Neuerkrankungen frühzeitig aufdecken lassen.
Frühzeitiges Erkennen und Behandlung von multiplen primären Malignomen sind wichtig, weil in vielen Fällen nur dann das neue Malignom erfolgreich bekämpft werden kann. Das Ergebnis der diesbezüglichen Berechnungen der vorliegenden Arbeit von 6 Jahren und 4,5 Monaten für das durchschnittliche Zeitintervall zwischen den mutliplen primären Malignomen zeigt wieder deutlich, welcher Stellenwert einer gründlichen Nachsorgeuntersuchung -auch über die Fünfjahresgrenze hinweg- einzuräumen ist.

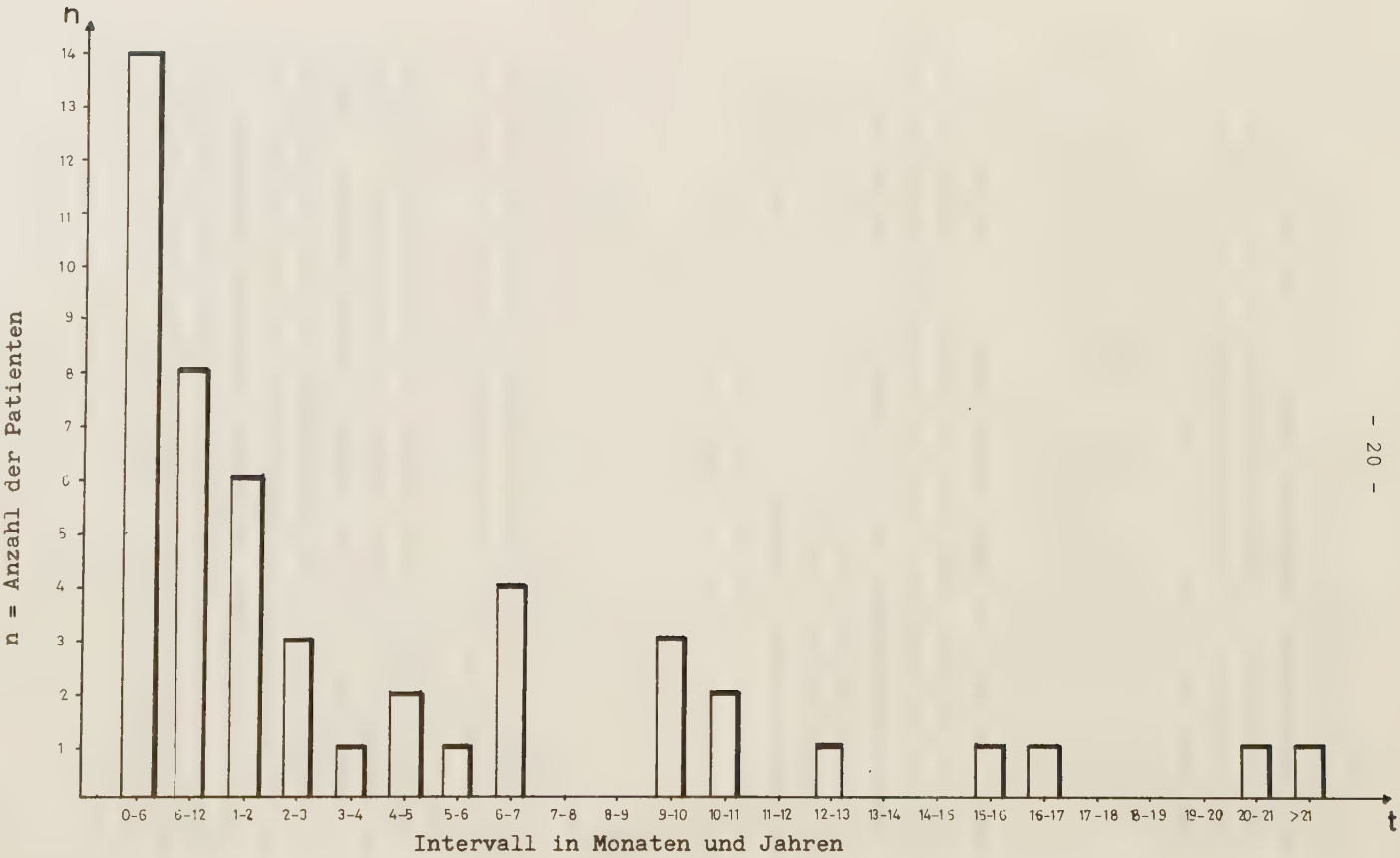


Abb. 2 Intervall zwischen Diagnose des ersten und des zweiten primären multiplen Malignoms

Auch aus dem Diagramm (Fig.Nr.2) geht eindeutig hervor, was einige Autoren in ihren Arbeiten bestätigen, daß nach fünf bis sieben Jahren nocheinmal mit einem Gipfel der Wahrscheinlichkeit für das Auftreten weiterer Tumoren, nach einem bereits durchgemachten Tumorleiden, zu rechnen ist. During (13) kam bei seinen Untersuchungen zu dem Ergebnis: "Der durchschnittliche Abstand des Auftretens betrug 5,1 Jahre mit einem Maximum von 28 Jahren."
Deviri und Mitarbeiter (12) errechneten eine durchschnittliche Latenzzeit von 5,5 Jahren.
Es sollte vielleicht noch erwähnt werden, daß die zeitlichen Intervalle im Durchschnitt bei Männern und Frauen fast identisch sind.

3.4 Durchschnittsalter für Männer und Frauen bei Diagnose des ersten und zweiten Tumors

3.4.1 Ergebnisse

Das Durchschnittsalter beim Auftreten des ersten Tumors liegt bei unseren Patienten bei

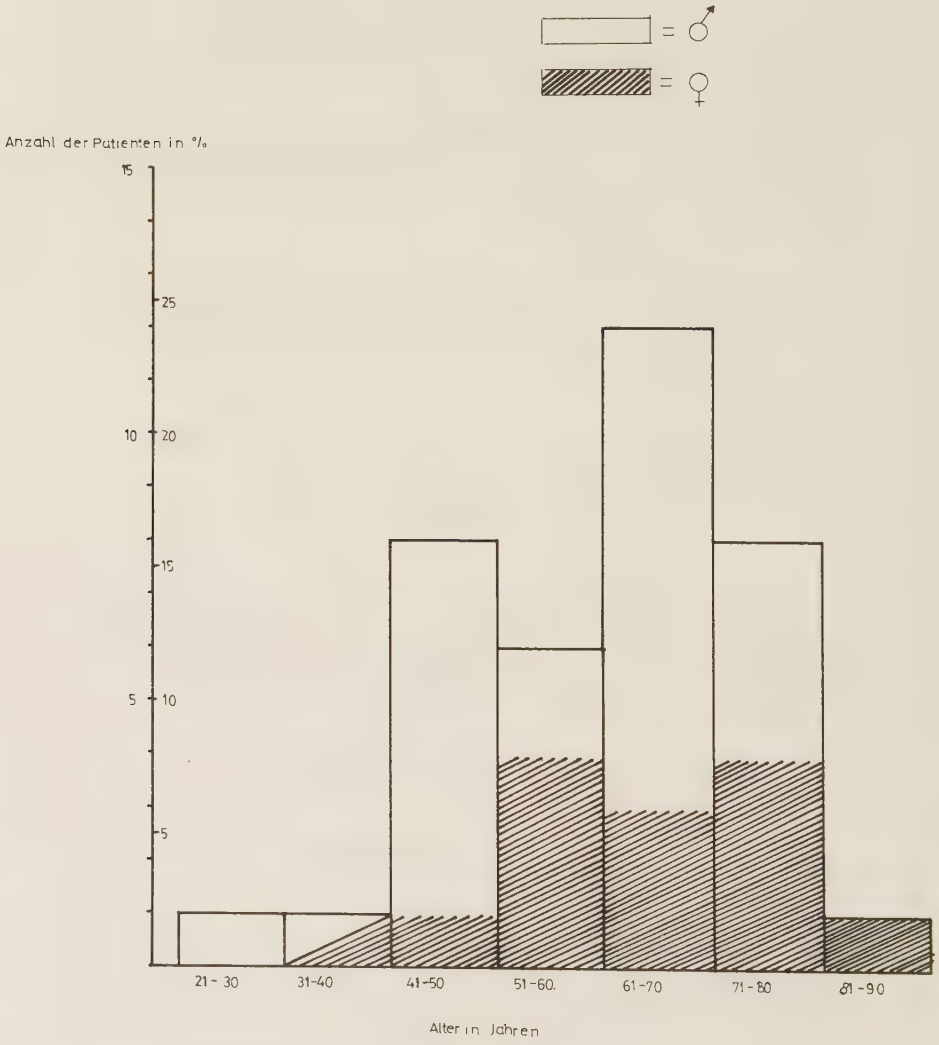
60 Jahren und 5 Monaten	= Ø Alter

Die Grenzwerte dieser Gruppe liegen bei 29 Jahren, 4 Monate bis 88 Jahren, 9 Monate. Es gibt hierbei einen Unterschied zwischen Männern und Frauen

♂ = 59 Jahre und 1 Monat

♀ = 61 Jahre und 8 Monate

Abb. 3
Verteilung der Patienten mit multiplen primären Malignomen im Hals-Nasen-Ohrenbereich gemäß Alter und Geschlecht bei Diagnose des 1. Tumors



Das Durchschnittsalter beim Auftreten des zweiten Tumors liegt bei demselben Patienten bei

65 Jahren und 7 Monaten	= Ø Alter

Die Grenzwerte dieser Gruppe liegen bei 29 Jahren, 10 Monate bis zu 89 Jahren, 4 Monate. Auch hierbei ergeben sich Unterschiede zwischen männlichen und weiblichen Patienten.

♂ = 64 Jahre und 7 Monate

♀ = 66 Jahre und 5 Monate

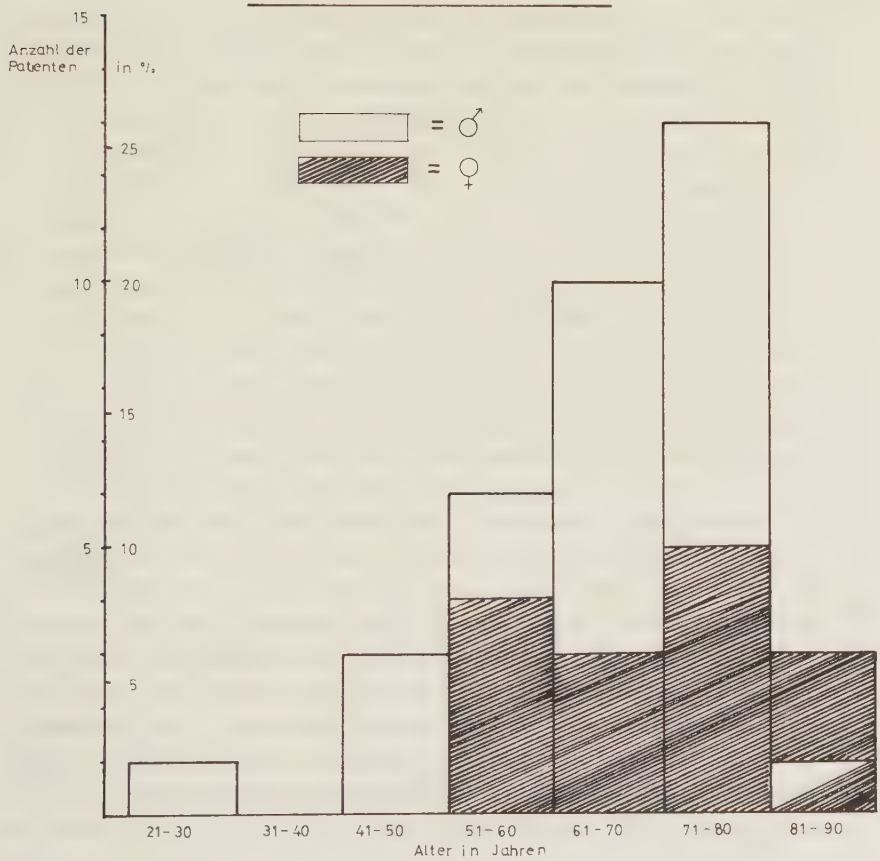


Abb. 4
Verteilung der Patienten mit multiplen primären Malignomen im Hals-Nasen-Ohrenbereich gemäß Alter und Geschlecht bei Diagnose des zweiten Tumors.

3.4.2 Diskussion

Das Durchschnittsalter von 60 Jahren und 5 Monaten für das Auftreten des ersten Tumors bei multiplen primären Malignomleiden entspricht durchaus den von anderen Autoren gefunden Resultaten.
Deviri und Mitarbeiter (12) kamen zu einem Ergebnis von 61 Jahren für das Durchschnittsalter ihrer Patienten bei Diagnose des 1. multiplen Malignoms, During (13) errechnete für denselben Wert 63,9 Jahre.
Auch das hier berechnete Durchschnittsalter für das Erscheinen des zweiten Malignoms befindet sich im Einklang mit den Ergebnissen anderer Autoren. Cahan und Mitarbeiter (10) fanden in ihren Untersuchungen einen Altersdurchschnitt von 63 Jahren, Chen und Mitarbeiter (11) fanden einen Wert von 64 Jahren.
Das Durchschnittsalter bei Diagnosestellung des zweiten Tumors lag in der Untersuchungsreihe von Bruchmüller und Mitarbeiter (7) bei 68 Jahren. During (13) errechnete sogar einen Durchschnittswert von 69,1 Jahren und Deviri und Mitarbeiter (12) lagen mit 66 Jahren und 6 Monaten sehr nahe bei dem in dieser Arbeit gefundenen Durchschnittsalter für das Auftreten des zweiten Tumors.
Signifikante Unterschiede bezüglich der Geschlechtsverteilung bei beiden Altersgruppen fand keiner der Autoren.
Und es ist wohl anzunehmen, daß auch die hier gefundenen Unterschiede von ungefähr zwei Jahren in beiden Berechnungsgruppen eher eine Auswirkung der relativ kleinen Untersuchungsreihe von 49 Fällen, mit nur 14 weiblichen Patienten sind und ohne Signifikanz bleiben. Festzustellen bleibt jedoch ein zunehmendes Risiko für das Auftreten von multiplen primären Malignomen im Hals-Nasen-Ohrenbereich bei Männern und bei Frauen, die bereits einmal an einem malignen Tumor erkrankt waren, wenn sie die siebte Lebensdekade erreichen. Dies kommt auch in dem Diagramm (Fig.Nr.4) voll zum Ausdruck.

3.5 Lokalisation und Verteilung

3.5.1 Ergebnisse

Einen Überblick über den Sitz sowohl vom 1. Malignom als auch 2. Malignom bei multiplen primären bösartigen Neoplasmen, von denen mindestens eines im Hals-Nasen-Ohrenbereich anzutreffen war, gibt die folgende Tabelle (Tab.Nr. 2)

	ORGAN	PRIMÄRTUM.	Ges. Zahl : 49	SEKUNDÄRTUM.	Ges. Zahl : 49	TERTIÄRTUM.	Ges. Zahl : 3
HNO	LARYNX	glottisch 6 supragl. 2 subgl. 3	11	glottisch 2 supragl. 4 subgl. 1	7		
HNO	ZUNGE, MUNDB. TONS., GAUMEN		7		7		1
HNO	NASE		3		2		
HNO	KIEFERHÖHLE		2		1		
HNO	EPIPHARYNX KEILBEINHÖHLE		2		2		
HNO	HYPOPHARYNX		1		4		
HNO	OESOPHAGUS		-		3		1
HNO	SCHILDDRÜSE		-		2		
HNO	PAROTIS		1		1		
HNO	ÄUSSERE HAUT		3		1		
NICHT HNO	ÄUSSERE HAUT		5		8		1
NICHT HNO	LUNGE		3		3		
NICHT HNO	MAGEN, DARM		6		2		
NICHT HNO	NIERE, PROSTATA BLASE		1		3		
NICHT HNO	BRUST		1		-		
NICHT HNO	UTERUS		1		1		
NICHT HNO	LEBER		-		1		
NICHT HNO	GENERALISIERTE MALIGNOME HODGKIN, LYMPH.,ETC		1		1		

Es sollte vielleicht noch erwähnt werden, daß in 15 Fällen sowohl 1. Tumor als auch 2. Tumor im Hals-Nasen-Ohrenbereich anzutreffen waren.

Abb.5 - Häufigkeit und Lokalisationen des 1. multiplen primären Malignoms im Hals-Nasen-Ohrenbereich
- Gesamt 30 -

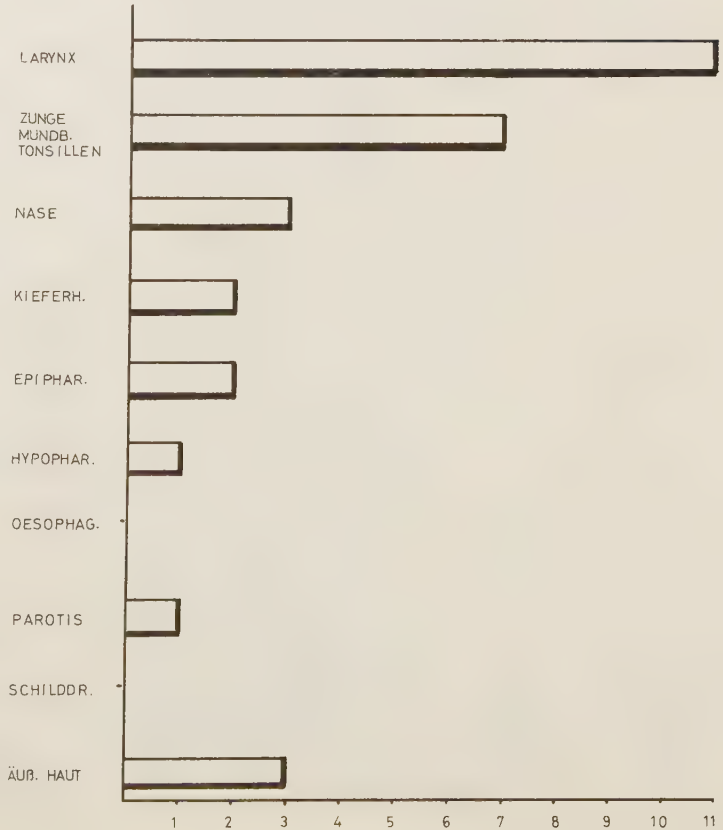


Abb.6 - Häufigkeit und Lokalisationen des 2. multiplen primären Malignoms im Hals-Nasen-Ohrenbereich
- Gesamt 30 -

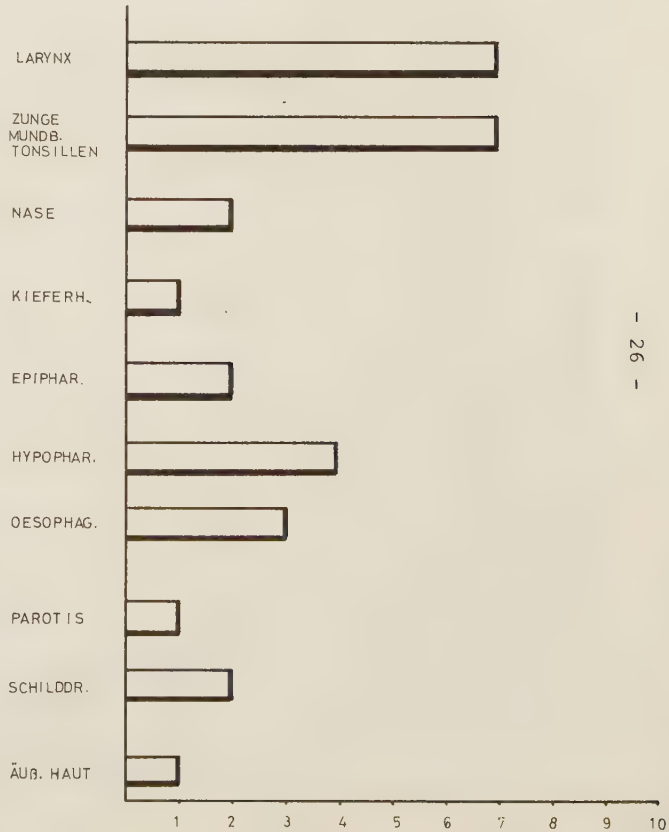


Abb.7 - Häufigkeit und Lokalisation des 1. multiplen primären Malignoms in den übrigen Lokalisationen.
- Gesamt 19 -

Abb.8 - Häufigkeit und Lokalisation des 2. multiplen primären Malignoms in den übrigen Lokalisationen.
- Gesamt 19 -

Obwohl die Lokalisationen der Drittumoren aufgrund der geringen Anzahl von Fällen (-3-) von geringem repräsentativen Wert sind, wurden sie aus Gründen der Vollständigkeit in diese Tabelle mit aufgenommen.
Der Anteil der Larynx-Malignome lag an der Spitze, gefolgt von denen der Mundhöhle, Zunge und Tonsillen und der äußeren Haut.

Als Gesamtergebnis fanden sich 62 Tumoren im Hals-Nasen-Ohrenbereich und 39 Tumoren an anderen Lokalisationen.

Die Aufgliederung zwischen den Einzellokalisationen im Hals-Nasen-Ohrenbereich und übrigen Körperstellen, sowohl beim 1. Tumor als auch beim 2. Tumor, soll aufgrund der besseren Erkennbarkeit von signifikaten Vorrangstellungen anhand von vier einfachen Stabdiagrammen geschehen. (Fig.Nr. 5 bis 8)

3.5.2 Diskussion der Ergebnisse

Die aus den Diagrammen (Fig.Nr. 5 bis 8) deutlich hervorgehende Bevorzugung von Larynxmalignomen als meistvertretene Tumoren im Hals-Nasen-Ohrenbereich und der bösartigen Geschwülste der äußeren Haut, als stärkster Vertreter aus der Gruppe von anderen Körperstellen und Organen ist durchaus nicht ungewöhnlich, vergleicht man sie mit den Resultaten der einschlägigen Literatur.
Natürlich könnten die Signifikanzwerte besonders bei Betrachten der Larynx-Tumoren ihren Stellenwert nicht beibehalten, führte man sich nicht immer wieder vor Augen, daß es sich bei dem Gesamtkollektiv von 1193 Fällen nur um Patienten handelt, welche mit einem Malignomleiden im Hals-Nasen-Ohrenbereich zur Behandlung kamen. Es sind jedoch Vergleichsmöglichkeiten gegeben, welche, so wird sich herausstellen, dieses Ergebnis nur untermauern können.

Cahan und Mitarbeiter (10) räumten in ihren Untersuchungen dem Bereich Oropharynx-Larynx eine mehr als viermal grössere Häufigkeit als allen anderen ausgewerteten Bereichen, wie Prostata, Magen-Darm, Thyreoidea etc., im Zusammenhang mit der Bildung von bösartigen Mehrfachneubildungen ein. Odette und Mitarbeiter (30) fanden in ihren Untersuchungsreihen ein ähnlich hohes Vorkommen von Larynx-Malignomen im Zusammenhang mit multiplen malignen Tumoren im Hals-Kopfbereich. Marchetta und Mitarbeiter (24) ordneten dem Larynxkarzinom in einer Reihe ähnlicher Untersuchungen mit ähnlicher Fragestellung eine absolute Führungsposition zu. Interessant ist die immer wiederkehrende Kombination Larynx-Lunge, welche von den meisten Autoren als signifikant hoch angesehen wird. Dies geht aus den Diagrammen (Fig. Nr. 5 bis 8) nicht ganz so deutlich hervor, jedoch nimmt auch hier die Lunge als Prädilektionsort für den zweiten Tumor bei multiplen primären malignen Neoplasmen im Hals-Nasen-Ohrenbereich eine nicht unwesentliche Stellung ein.
Ferlito und Mitarbeiter (15) berichten über die Häufigkeit der Kombination von Larynx Plattenepithelkarzinomen mit Bronchialkarzinomen. Auch Brown (6) berichtet von 65 multiplen malignen Neoplasmen in einer Untersuchungsreihe von 1600 Patienten ausschließlich mit Larynxkarzinomen. Maisel und Mitarbeiter (23) letztlich berichten von 449 Patienten mit multiplen Malignomen, von denen 185 - das entspricht einem Anteil von 41 % ! - ein Larynxkarzinom als Ersttumor hatten.

Einen weiteren hohen Stellenwert nimmt in der vorliegenden Auswertung die Gruppe Zunge, Mundboden, Mundhöhle ein. Betrachtet man in diesem Zusammenhang nochmals die Häufigkeit von Larynx- und Bronchialkarzinomen, so drängt sich die Frage auf, ob nicht auch hier wieder ein Beweis für die besondere Häufigkeit der Entstehung von multiplen Malignomen in aneinandergrenzenden Organen vorliegt, die ein und demselben schädlichen Agens (Cokarzinogen wie z.B. Nikotin) ausgesetzt sind.

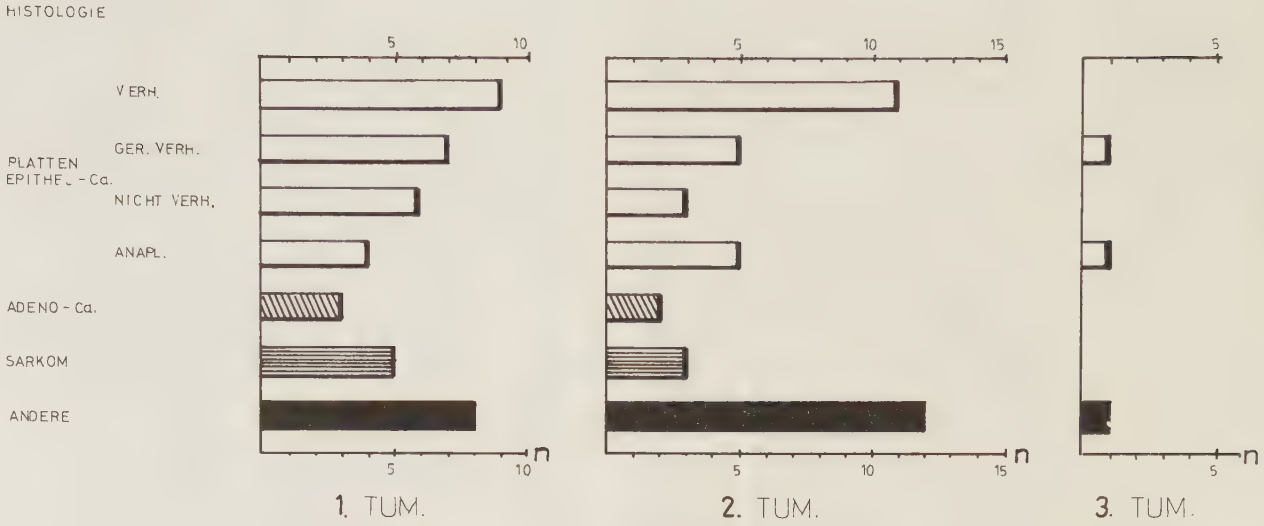
Es wäre überdies auch überraschend, wenn nicht bei den multiplen primären Malignomen ebenso wie bei den zahlreichen Untersuchungen und Forschungsarbeiten über Einzeltumore, den oberen Luft- und Speisewegen eine besondere Stellung einzuräumen wäre.

3.6 Histologie und Verteilung

3.6.1 Ergebnisse

Bei der Untersuchung und Einordnung der histologischen Formen von Ersttumor, Zweittumor und auch Drittumor wurde eine Einschränkung auf folgende drei Hauptgruppen vorgenommen.
Plattenepithelkarzinome mit 4 Untergruppen (siehe Diagramm)
Adenokarzinome und Sarkome.
Bronchialkarzinome, Uterus- und Cervixkarzinome ebenso wie Mammakarzinome, wenn sie nicht in eine der Hauptgruppen einzuordnen waren, Hodgkin-Lymphome, Melanome etc. wurden aufgrund der geringen Anzahl von hierfür jeweils vorliegenden Fällen unter die Gruppe "Andere" eingeordnet. Die Gruppe der Zylindrome konnte ebenfalls ausgespart werden, da in den histologischen Berichten nur bei einem Patienten ein histologisch gesichertes Zylindrom auftauchte. Nicht in die Auswertung miteinbezogen wurden alle Tumoren mit nicht vollständig erklärter histologischer Zuordnung, d.h.: aus den Unterlagen war in einigen Fällen zwar eindeutig zu entnehmen, daß es sich um einen erwiesenermaßen bösartigen Tumor handelt, jedoch nicht um welche Untergruppe (z.B. Uteruskarzinom, Karzinom der Haut, etc.). Insgesamt konnten aus diesem Grunde 16 von insgesamt 101 (49 + 49 + 3) Tumoren nicht in diese Auswertung miteinbezogen werden.

Abb. 9
(Kombiniertes Diagramm)
Histologieverteilung für Primär-, Sekundär- und Tertiärtumor



Aus dem Diagramm Nr. 9 geht eindeutig die Vorrangstellung von Plattenepithelkarzinomen unter allen histologisch gesicherten Tumorformen hervor. Ohne die nicht mitausgewerteten Tumoren, die jedoch schon irgendeiner Karzinomgruppe zugeordnet waren, nehmen die Plattenepithelkarzinome einen Anteil von 62 % bei den Primärtumoren und 58 % bei den Sekundärtumoren ein.
Darüberhinaus erwähnenswert ist noch das Ergebnis, daß bei nur zwei der 49 Patienten beide Tumoren dieselbe in beiden Tumoren gesicherte Histologie hatten.
Die Untersuchung, wie oft sowohl beim Erst- als auch beim Zweittumor die gleiche Tumorgruppe vorlag, ergab folgendes Ergebnis:
Die Kombination Adenokarzinom beim Ersttumor und Adenokarzinom beim Zweittumor lag in keinem der 49 Fälle vor.
Die Kombination von Tumoren aus der Gruppe der Plattenepithelkarzinome in beiden Tumoren lag in 13 der 49 Fälle vor.
Eine Kombination von Tumoren mesodermalen Ursprunges im Sinne Sarkom bei Ersttumor und Sarkom bei Zweittumor lag ebenfalls nicht vor.

3.6.2 Diskussion

Plattenepithelkarzinome sind die am meisten auftretenden malignen Neoplasmen im Larynx, ja im Hals-Nasen-Ohrenbereich überhaupt. Es ist eine Erkrankung, die gewöhnlich bei Männern über 40 Jahren beobachtet wird. (Thomas 34).
Seit langer Zeit wurde angenommen, daß die Mukosa der oberen Luft- und Speisewege Veränderungen durchläuft, welche eine Art von Prädisposition schafft für die Entstehung von Plattenepithelkarzinomen. (Warren & Gates 37).
Aus dem Diagramm Nr. 9 auf Seite 31 geht eindeutig hervor, daß auch in unserem Patienten kollektiv ein Überwiegen der Plattenepithelkarzinome vorliegt und betrachtet man die Histologie bei der Gruppe der Larynxtumoren, die in dieser

Arbeit als eine der Hauptgruppen unter den Lokalisationen rangiert, so fällt auf, daß es sich hier nur um Plattenepithelkarzinome handelt, mit einer Geschlechtsverteilung auf zwei weibliche und 14 männliche Patienten. Berücksichtigt man das Überwiegen von 2,5 : 1 der männlichen Patienten in dieser Arbeit, so resultiert letztlich doch noch eine Verteilung von 3 ♂ : 1 ♀ für diese Tumorgruppe.
In den vorliegenden Untersuchungen sind die verhornenden Plattenepithelkarzinome mit 38 % am häufigsten vertreten, gefolgt von den geringgradig verhornenden Plattenepithelkazinomen mit 25 %, den anaplastischen mit 20 % und letztlich den nicht verhornenden mit 17 %.
Ebenfalls ein eindeutiges Überwiegen der Plattenepithelkarzinome im Larynxbereich schildern Thomas (34), Ossoff und Mitarbeiter (31), Mitchell (26) und Goldsher und Mitarbeiter (19). Ferlito und Bonito (15) berichten in einer Untersuchungsreihe aus 21 Fällen mit Larynxkarzinomen im Zusammenhang mit multiplen primären Malignomen, von einer Verteilung von 20 Plattenepithelkarzinomen zu 1 anaplastischen Karzinom.

3.7 Kombinationen der multiplen primären Malignome im Hals-Nasen-Ohrenbereich

3.7.1 Ergebnisse

Über die Kombinationen der Tumoren gibt Tabelle Nr. 3 Auskunft. Obwohl nur die relativ geringe Zahl von 49 Fällen zur Verfügung stand, wurde eine statistische Auswertung versucht. Es hatte jedoch eine Beschränkung auf die Kombinationen von Primär- und Sekundärtumoren zu erfolgen, da die Anzahl von 3 Tertiärtumoren für eine statistische Auswertung zu gering ist. Die Tabelle wurde weiterhin aus Gründen der Übersichtlichkeit auf die Fälle beschränkt, die in unserer Untersuchung über die Lokalisationen (3.5.1) in einer der Hauptgruppen auftraten und demnach überhaupt signifikante Kombinationen eingehen konnten. Unberücksichtigt blieben demnach die Fälle, die bei der Untersuchung über die Lokalisationsverteilung in den weniger starken Gruppen auftraten.

Tab. Nr. 3

Kombinationen von multiplen primären Malignomen in Abhängigkeit von Lokalisation und Zugehörigkeit zum 1. Tumor oder 2. Tumor

1. TU / 2. TU		HNO							NICHT HNO			
		LARYNX	ZUNGE Mu. b. TONS OK. UK.	NASE	EPIPHAR.	HYPOPHAR.	OESOPHAG.	ÄUß. HAUT	NIERE PROSTATA BLASE	MAGEN DARM	LUNGE	ÄUß. HAUT
HNO	LARYNX	2					1		1	1	(2)	2
	ZUNGE Mu. b. OK. UK. TONS.		1				2	2	1			1
	NASE									1	1	1
	EPIPH.	1						1	1			
	HYPOPH.							1				
	OESOPH.											
	ÄUß HAUT	1	1	1	1							1
NICHT HNO	NIERE PROSTATA BLASE					1						
	MAGEN DARM		1			2		1				
	LUNGE	(2)	1									
	ÄUß. HAUT				1			1				

Wie aus der Tabelle Nr. 3 ersichtlich, ist die Kombination Larynx-Lunge in vier Fällen die am stärksten vertretene Gruppe. Jeweils für 2 Fälle ergeben sich die Kombinationen: Larynx-Larynx; Mundhöhle-äußere Haut; Larynx-äußere Haut; Mundhöhle-Oesophagus und Hypopharynx-Magen Darm-Trakt.

3.7.2 Diskussion

Die dominante Stellung der Kombinationen mit bösartigen Tumoren der äußeren Haut, erklärt sich aus der hohen Anzahl dieser Malignome innerhalb der Gesamtzahl von 49 untersuchten Fällen. Alle Patienten mit Malignomen der äußeren Haut sind einer Altersgruppe zuzuordnen, bei der Hautschädigungen durch Licht, im Sinne eines Summationseffektes, eine nicht unerhebliche Rolle spielen. Auch During (13) berichtet von der Bevorzugung von malignen Hauttumoren im Zusammenhang mit bösartigen Mehrfachneubildungen. Interessant ist jedoch auch hier wieder, wie sich schon im vorigen Kapitel dieser Arbeit andeutete, der ebenfalls hohe Anteil von Kombinationen mit Larynxkarzinomen, von denen die Gruppe Larynx-Lunge mit vier Fällen - in zwei Fällen darunter die Lunge als Sitz des Sekundärtumors - am stärksten vertreten ist. Es folgen die Kombinationen Larynx-Larynx (2 Fälle) und Larynx-äußere Haut (ebenfalls 2 Fälle).
Wie schon im Kapitel Lokalisationen (3.5) erwähnt, ist die Kombination Larynxkarzinom und Bronchialkarzinom die in der Literatur am meisten vertretene Vergesellschaftung von multiplen primären Malignomen. Hier sollen nur einige wenige Autoren mit ihren Ergebnissen diesbezüglich aufgezählt werden. Martin, Glanz und Kleinsasser (25) hielten die erwähnte Kombination für signifikant, machten jedoch darüberhinaus darauf aufmerksam, daß in Bezug auf das Larynx-Malignom nur 5 von 50 Patienten vorher schon eine andere Krebserkrankung durchgemacht hatten; bei 45 Fällen war das Larynxkarzinom das Indexkarzinom. Maisel und Vermeersch (23) räumten in ihren Auswertungen unter Kopf- und Halsmalignomen der Kombination Larynx-Lunge bei den synchronen Fällen 36 % und den asynchronen Fällen mit 18 % eine deutliche Vorrangstellung ein. Bei den asynchronen Fällen erreichte die Gruppe Larynx-Oropharynx dieselbe Häufigkeit. Ferlito und Bonito (15) nahmen dieselbe Kombination als Ausgangspunkt für exakte Untersuchungen. Von 21 Malignomen im Larynx fanden sich 20 Plattenepithelkarzinome, von den 21 Sekundärtumoren in der Lun-

ge waren 12 Plattenepithelkarzinome und 6 kleinzellige Bronchialkarzinome (Oat-cell carzinome, die normalerweise 50 % aller Bronchialkarzinome ausmachen (Eder 41)).
Vrabec (35) fand bei einer Auswertung der Vorkommensverteilung von multiplen primären Malignomen mit Primärsitz im Larynx, eine Häufigkeit von 55,4 % für den Sekundärsitz in der Lunge.
Ferlito und Bonito (15) stellten sogar die Behauptung auf, daß die Vergesellschaftung von Lungenkarzinomen mit dem Larynxkarzinom eine höhere Vorkommensrate zeigt, als in allen anderen möglichen Kombinationen von multiplen primären Malignomen und sie gingen davon aus, daß es in jedem Falle richtig sei, auch bei identischer Histologie, im Falle des Vorliegens dieser beiden Tumoren, von unabhängigen Malignomen auszugehen.

3.8 Erfolgte Therapie und ihre Bedeutung für die Entstehung von multiplen primären Malignomen

3.8.1 Ergebnisse

Über die Therapie von Erst- und Zweittumor gibt Tabelle Nr. 4 Auskunft.

Tab. Nr. 4
Therapie bei Erst- und Zweittumor

Therapie	1. Tumor	2. Tumor	Summe
Bestrahlung	17	13	30
OP + Bestrahlung	20	14	34
Bestr. + Chemoth.	2	1	3
nur OP	9	12	21
nur Chemotherapie	1	-	1
OP + Chemotherapie	-	-	-
keine Behandlung	-	9	9
		Total	98

Aus der Tabelle Nr. 4 geht hervor, daß die Kombinationstherapie Operation und Nachbestrahlung die meist angewandte Therapie bei malignen Mehrfachneubildungen im Hals-Nasen-Ohrenbereich war, dicht gefolgt von der alleinigen Bestrahlung. In beiden Fällen ist, was aus der Übersichtstabelle Nr. 1 zu entnehmen ist, die Strahlengesamtdosis in der Regel bei 6000 RHD (in Einzeldosen von max. 250 RHD) und überschreitet die Grenze von 7000 RHD nur selten.
In vielen Fällen, jedoch nur beim zweiten Tumor, wurde keine Behandlung mehr durchgeführt. Dies hatte verschiedene Ursachen. Entweder starb der Patient, ehe mit der Behandlung eingesetzt werden konnte, oder eine Therapie war wegen zu schlechtem Allgemeinzustand nicht ratsam oder gar unmöglich, und oft lehnten die Patienten selbst die Behandlung des zweiten Tumors ab.

Wie auch aus Tabelle Nr. 4 ersichtlich ist, wurden Zweittumoren seltener bestrahlt und häufiger als Ersttumoren nur operiert. Grund hierfür war die vorausgegangene Strahlenbelastung im Rahmen der Therapie des Ersttumors. Die Kombination Operation und Chemotherapie wurde in keinem der Fälle durchgeführt.

3.8.2 Diskussion

Die Strahlentherapie hat sich als eine der wirksamsten und unverzichtbarsten Waffen in der Bekämpfung der Krebskrankheiten erwiesen. Es ist daher einleuchtend, welchen Stellenwert sie auch in der Behandlung von multiplen malignen Tumoren im Hals-Nasen-Ohrenbereich einnimmt, sei es als alleinige Therapie oder in Kombination mit der operativen oder chemotherapeutischen Behandlung. Gute Heilungsquoten bestätigen den dosierten und gezielten Gebrauch dieser jedoch auch nicht ganz unbedenklichen Waffe gegen den Krebs. Viele Autoren weisen in ihren Arbeiten gerade auf die karzinogene Wirkung von Strahlen hin. Chen und Mitarbeiter (11) berichten über das gehäufte Auftreten von Angiosarkomen nach Bestrahlungstherapie. Auch Lawson und Mitarbeiter (22) diskutierten die Fähigkeit der ionisierenden Strahlung, maligne Neoplasmen herbeizuführen. Und gerade hier bei der Fragestellung nach den multiplen primären Malignomen ist der Punkt, wo Überlegungen dahingehend angestellt werden, ob nicht eben die Therapie - zytostatisch oder Bestrahlung - von malignen Tumoren die Voraussetzung für das Entstehen weiterer Tumoren schafft. Während die karzinogenetische Wirkung von Strahlung auf Schleimhäute seltener ist, so zeigt sie sich doch um so deutlicher im Zusammenhang mit der Entstehung von Karzinomen im Larynx. 1951 fand Goolden (zit.v. Lawson und Mitarbeitern 22) 9 Fälle von malignen Neoplasmen im Larynx und Hypopharynx von Patienten, die einige Monate vorher im Zusammenhang mit gutartigen Erkrankungen bestrahlt wurden.
Es ist offensichtlich, daß die Anwendung von Strahlung in

der Behandlung bösartiger Tumoren aus der heutigen modernen und fachgerechten Therapie nicht mehr wegzudenken ist. Der Praktiker sollte jedoch immer daran denken, ob die Nebenwirkungen seiner Therapie, insbesondere auch die Wirkung von Strahlen, bei der Behandlung gutartiger Tumoren dem Patienten nicht mehr schaden, als die zu behandelnden Erkrankungen selbst.
Zu erwähnen bleibt, daß in keinem der in dieser Arbeit ausgewerteten Fälle ein direkter Zusammenhang zwischen der Behandlung des Ersttumors und den Ursachen für die Entstehung des Zweittumors nachzuweisen ist,und daß in keinem der Fälle der Rückschluß auf eine Strahlenschädigung im Rahmen der Behandlung des ersten Tumors als Ursache für Zweittumorbildung zwingend ist.

3.9 Überlebenszeiten

3.9.1 Ergebnisse

Zum Zeitpunkt der Auswertung lebten von 49 Patienten noch 36. 2 Patienten starben an den Folgen ihres 1. Tumors. 11 starben am 2. Tumor. Die durchschnittliche Überlebenszeit der Verstorbenen betrug 8,8 Monate ab Diagnose des Zweittumors. Die noch lebenden Patienten überlebten ihren 2. Tumor nunmehr seit durchschnittlich 3 Jahren und 11 Monaten, (der Median liegt bei 4 Jahren, 1 Monat bis 4 Jahren, 2 Monate) und von den zu Ende behandelten Patienten sind mit Ausnahme eines Patienten, bei dem zum Zeitpunkt der Auswertung ein Rezidiv des 1. Tumors vorlag, alle Rezidiv- und Metastasefrei. Von den verstorbenen Patienten, die am 2. Tumor starben, litten 10 an Plattenepithelkarzinomen als 2. Tumor, meist der oberen Luft- und Speisewege.

3.9.2 Diskussion

Die gefundenen Ergebnisse lassen sich leider nur in sehr wenigen Fällen mit den diesbezüglichen Resultaten anderer Autoren vergleichen, da nur in sehr wenigen Arbeiten eine Auswertung dahingehend erfolgt war. Darüberhinaus bezieht sich die Mehrzahl dieser Arbeiten auf Autopsiebefunde und

Sektionsstatistiken, während bei unseren Patienten der Zweittumor und gegebenenfalls Drittumor noch zu Lebzeiten diagnostiziert wurde.
Erwähnenswert bleibt jedoch die große Häufigkeit von Plattenepithelkarzinomen, bei den am zweiten Tumor verstorbenen Patienten. Sieht man davon ab, daß dieser Histologietyp die Mehrzahl unserer Fälle ausmacht, so läßt sich möglicherweise dennoch auf eine schlechtere Prognose gerade bei dieser Kombination schließen.

4. ZUSAMMENFASSUNG

Aus 1193, im Zeitraum 1970 - 1980 in der Universitäts-Hals-Nasen-Ohrenklinik Tübingen, behandelten Tumorpatienten erwiesen sich 49, also 4,1 %, als Träger von Mehrfachmalignomen. Sie hatten neben ihrem malignen Tumorleiden im Hals-Nasen-Ohrenbereich schon früher einmal, zur selben Zeit oder später, einen anderen bösartigen Tumor, entweder im Hals-Nasen-Ohrenbereich oder in anderen Körperregionen entwickelt. Es konnte eine Geschlechtsverteilung von 2,5 männlichen zu 1 weiblichen Patienten errechnet werden. In 28% der Fälle entstanden die Tumoren synchron. Bei den nicht synchron entstandenen Tumoren ergab sich für das zeitliche Intervall zwischen den Diagnosezeitpunkten der Tumoren, ein Durchschnitt von 6 Jahren und 4,5 Monaten. Ein klarer Beweis für die Wichtigkeit einer lückenlosen Nachsorge auch über die Fünfjahresgrenze hinaus.
Das Durchschnittsalter beim Auftreten des ersten Tumors lag bei 60 Jahren und 5 Monaten; beim zweiten Tumor ergaben sich 65 Jahre und 7 Monate. Hierbei wurde eine Differenz von jeweils 2 Jahren zwischen männlichen und weiblichen Patienten, wobei Frauen jeweils später erkrankten, errechnet. Die häufigste Lokalisation im Hals-Nasen-Ohrenbereich sowohl für den Erst- als auch für den Zweittumor war der Larynx, gefolgt von der Mundhöhle. Die am meisten vertretene histologische Form war das Plattenepithelkarzinom, hierunter am stärksten vertreten die Gruppe der verhornenden Plattenepi-

thelkarzinome. Bei der Untersuchung der Tumorkombinationen fiel besonders die Kombination Larynx-Lunge und die Kombination mit bösartigen Geschwülsten der äußeren Haut auf.
Bei der Frage nach der am häufigsten angewandten Therapie ergab sich eine eindeutige Bevorzugung der Kombination aus Operation und anschließender Bestrahlung, dicht gefolgt von der Strahlentherapie als alleinige Behandlungsmaßnahme.
Zum Zeitpunkt der Auswertung lebten von 49 Patienten noch 36. Zwei Patienten waren an den Folgen ihres ersten Tumors gestorben, 11 starben im Verlauf ihres zweiten Tumorleidens. Die durchschnittliche Überlebenszeit betrug 8,8 Monate.

5. SCHLUSS

Mehrfachtumoren sind keine allzu seltenen Ereignisse. Das Auftreten von multiplen primären Malignomen wird in der Weltliteratur mit einer Häufigkeit von durchschnittlich 4,6 % beziffert.
Warren & Gates (37) schlossen aus ihren Untersuchungen, daß ein Patient, der an einem malignen Tumor leidet, ein elfmal größeres Risiko hat, eine zweite bösartige Geschwulst zu entwickeln, als dem Bevölkerungsdurchschnitt entspricht. Aufgrund der Ergebnisse der vorliegenden Auswertungen muß ebenfalls dieser Schluß gezogen werden. Zumindest liegt die Folgerung nahe, daß die Chancen für ein zweites Malignom, nach einem bereits durchgemachten Tumorleiden, höher sind als im Normalfall.
Die genauen Gründe werden auch wohl nach geraumer Zeit ungeklärt bleiben. Viele Autoren geben Anhaltspunkte, die ein vermehrtes Auftreten maligner Tumorleiden in bestimmten Patienten erklären sollen. Einige Autoren sehen die Ursache in der Einschränkung zellulärer Immunkompetenz und knüpfen damit indirekt an die frühere Hypothese an, der erste Tumor verleihe während seines Bestehens und nach seiner Ausheilung einen gewissen Schutz im Sinne einer Immunisierung gegen eine Neuerkrankung. Es wurde auch beobachtet,

daß Patienten mit der Blutgruppe A häufiger an Mehrfachtumoren erkrankten.
Andere Autoren schlossen sich der Meinung an, ein Großteil der Fälle mit multiplen primären Malignomen entwickle diese in aneinandergrenzenden Organen, die alle gemeinsam einem schädlichen Wirkstoff, der die Krebsentstehung begünstige, ausgesetzt sind.
In den letzten zwei Jahrzehnten ist man nun immer mehr zu der Ansicht gelangt, daß multiple Malignome häufiger als statistisch zu erwarten, auftreten. Es wurde auch aus verschiedenen Hals-Nasen-Ohrenkliniken über eine ständige Zunahmeme der Fälle mit Mehrfachtumoren im Vergleich zu früher berichtet. (Martin und Mitarbeiter (25)). Für den Kliniker und behandelnden Arzt sind Mehrfachtumoren in jedem Falle immer wieder Grund für Enttäuschungen. Nur allzu verständlich ist es, wenn die Diagnostik und Therapie sich mit der Aufdeckung eines Malignoms als Ursache für die Beschwerden des Patienten und dessen erfolgreicher Bekämpfung zufrieden gibt.
Berücksichtigt man die Forderung vieler Autoren, jedem einzelnen der multiplen bösartigen Tumoren auch eine spezielle separate Therapie zu widmen, so ist es dann nicht weiter verwunderlich, wenn das zweite Malignom aus den ebengenannten Gründen übersehen wird und erst im Rahmen einer Obduktion aufgedeckt wird.

6. ANHANG 1.

Personalien

Anamnese	Hautveränderungen	1.1
	Strahlenbelastung	1.2
	Chemotherapie	1.3
	Immunsuppressivtherapie	1.4
	Kollagenosen	1.5
	Alkohol-, Tabakabusus	1.6
Ersttumor HNO	Äußere Haut	2.1
	Epipharynx	2.2
	Nasenhaupt-u.-nebenhöhlen	2.3
	Tonsillen	2.4
	Weicher Gaumen	2.5
	Zunge, Mundboden	2.6
	Mesopharynx	2.7
	Hypopharynx	2.8
	Larynx : glottisch	2.9
	supraglottisch	2.10
	subglottisch	2.11
	Oesophagus	2.12
	Gehörgang	2.13
	Andere	2.14
Ersttumor Nicht HNO	Magen	3.1
	Darm	3.2
	Lunge	3.3
	Prostata	3.4
	Niere	3.5
	Andere	3.6
Histologie Ersttumor	Plattenepithelkarzinom: verhornend	4.1
	geringgr.verhornend	4.2
	nicht verhornend	4.3
	anaplastisch	4.4
	Adenokarzinom	4.5
	Zylindrome	4.6
	Sarkome	4.7
	Andere	4.8
Zweittumor HNO	Äußere Haut	5.1
	Epipharynx	5.2
	Nasenhaupt-u.-nebenhöhlen	5.3
	Tonsillen	5.4
	Weicher Gaumen	5.5
	Zunge, Mundboden	5.6
	Mesopharynx	5.7
	Hypopharynx	5.8
	Larynx : glottisch	5.9
	supraglottisch	5.10
	subglottisch	5.11
	Oesophagus	5.12
	Gehörgang	5.13
	Andere	5.14

2.

Zweittumor Nicht HNO	Magen	6.1
	Darm	6.2
	Lunge	6.3
	Prostata	6.4
	Niere	6.5
	Andere	6.6
Histologie Zweittumor	Plattenepithelkarzinom: verhornend	7.1
	geringgr.verhornend	7.2
	nicht verhornend	7.3
	anaplastisch	7.4
	Adenokarzinom	7.5
	Zylindrome	7.6
	Sarkome	7.7
	Andere	7.8
Drittumor HNO	Äußere Haut	8.1
	Epipharynx	8.2
	Nasenhaupt-u.-nebenhöhlen	8.3
	Tonsillen	8.4
	Weicher Gaumen	8.5
	Zunge, Mundboden	8.6
	Mesopharynx	8,7
	Hypopharynx	8.8
	Larynx : glottisch	8.9
	supraglottisch	8.10
	subglottisch	8.11
	Oesophagus	8.12
	Gehörgang	8.13
	Andere	8.14
Drittumor Nicht HNO	Magen	9.1
	Darm	9.2
	Lunge	9.3
	Prostata	9.4
	Niere	9.5
	Andere	9.6
Histologie Drittumor	Plattenepithelkarzinom: verhornend	10.1
	geringgr.verhorn.	10.2
	nicht verhornend	10.3
	anaplastisch	10.4
	Adenokarzinom	10.5
	Zylindrome	10.6
	Sarkome	10.7
	Andere	10.8

3.

Erst-u.Zweit-tumor	Zeitlicher Abstand der Diagnosen	11
	Histologie identisch	12.1
	Histologie verschieden	12.2
Lokalisation	beide äußere Haut	13.1
	beide obere Luft-u.Speisewege	13.2
	Ersttumor o.Luft-u.Speisewege Zweittumor anderes Organ	13.3
	Ersttumor anderes Organ Zweittumor o. Luft-u.Speisewege	13.4
	Ersttumor Haut Zweittumor o. Luft-u.Speisewege	13.5
	Ersttumor Haut Zweittumor anderes Organ	13.6
	Zweittumor Haut Ersttumor o.Luft-u.Speisewege	13.7
	Zweittumor Haut Ersttumor anderes Organ	13.8
Therapie Ersttumor	Operation	14.1
	Bestrahlung	14.2
	Chemotherapie	14.3
	Interferon	14.4
Therapie Zweittumor	Operation	15.1
	Bestrahlung	15.2
	Chemotherapie	15.3
	Interferon	15.4
Verlauf Ersttumor	Lokalrezidiv Zeit nach Behand-	16.1
	reionäre Metastasen lungsbeginn	16.2
	Fernmetastasen	16.3
Verlauf Zweittumor	Lokalrezidiv Zeit nach Behand-	17.1
	regionäre Metastasen lungsbeginn	17.2
	Fernmetastasen	17.3
Aktueller Stand	tumorfrei nach_____Jahren	18.1
	lebend, Rezidiv des 1.Tum.nach__Jahren	18.2
	lebend, Rezidiv des 2.Tum.nach__Jahren	18.3
	gestorben durch 1.Tumor nach __Jahren	18.4
	gestorben durch 2.Tumor nach __Jahren	18.5
	verschollen	18.6

LITERATURVERZEICHNIS

1. AUBERT,M.; FINET,P.; EYRAUD,S.; ROUX,O.; JUNIEN-LAVILLAUROY,CL.; LATREILLE,R.: Problèmes chirurgicaux posés par les cancers broncho-pulmonaires associés ou succédant à des cancers de voies aéro-digestives supérieures J. franc. oto-rhino-laryng. 31, 559-566, (1982)

2. BALDWIN,J.N.; WISNER,R.: Multiple primary neoplasms Amer.J.Surg., 111, 230-233, (1966)

3. BARRON,S.L.; RODDICK,J.W., jr.; GREENLAW,R.H.; RUSH, B.; TWEEDDALE,D.N.: Multiple primary cancers of the ororespiratory tract and the cervix Cancer 21, 672-681, (1968)

4. BARTAL,A.; GOLDSHER,M.; MEKORI,T.; ELIACHAR,I.; ROBINSON,E.: Cellular immunity in patients with laryngeal cancer developing additional primary malignant tumors Ann.otol 88, 311-315, (1979)

5. BATSAKIS,J.G.: Tumors of the head and neck The Williams & Wilkins Comp., Baltimore 105-111, (1974)

6. BROWN,M.: Second primaries in cases of cancer of the larynx J.laryng. 92, 991-996, (1978)

7. BRUCHMÜLLER,W.; EGGEMANN,G.: Maligne Zweittumoren beim Larynxkarzinom Z.Laryng.Rhinol. 47, 704-709, (1968)

8. BRYANT,W.M.; RUSH, B.F.,jr.: Multiple primary neoplasms in identical twins Ann.Surg.,166, 837-843,(1967)

9. CACHIN;Y.; LUBOINSKI, B.; SCHWAAB,G.: Association de cancers broncho-pulmonaires et de cancers des voies aéro-digestives supérieures J.franc.oto-rhino-laryng., 27, 15-17, (1978)

10. CAHAN,W.G.; CASTRO,E.B.; ROSEN,P.P.; STRONG,E.W.: Separate primary carcinomas of the esophagus and head and neck region in the same patient Cancer 37, 85-89, (1976)

11. CHEN,K.T.K.; HOFFMAN, K.D.; HENDRICKS,E.J.: Angiosarcoma following therapeutic irradiation Cancer 44, 2044-2048, (1979)

12. DEVIRI,E.; ELIACHAR,I.; BARTAL,A.; STEINITZ,R.; GOLDSHER,M.; ROBINSON,E.: Occurrence of additional primary neoplasms in patients with laryngeal carcinoma in Israel (1960-1976) Ann.otol. 91, 261-265, (1982)

13. DURING,R.: Beitrag zum Problem der primär multiplen malignen Tumoren Z.aerztl.Fortbild., 18, 956-964, (1969)

14. ELISEI,A.M.; NORGARD, M.J.; DURANT,J.R.; KELLY,D.R.: Unusual manifestations of non-hodgkin's lymphoma Cancer 44, 269-272, (1979)

15. FERLITO,A.; BONITO,DI L.: Primary cancer of the Larynx associated with primary lung cancer ORL 38, 230-245, (1976)

16. GALY,P.; BRUNE,J.; KASSOULIDES;I.: Diagnostic et traitement des cancers bronchopulmonaires en foyer unique, associés au cancer des voies aériennes et digestives supérieures J.franc.oto-rhino-laryng. 27, 19, (1978)

17. GILL,R.S.; GILL,J.K.; RHOTGI,V.K.; MISHRA, U.C.; LAL,M.: Multicentric metachronous primary carcinoma of the upper alimentary tract in 'Biri' smokers J.laryng., 93, 527-531, (1979)

18. GIRSTENBREY,W.: Krebsvorsorge in Mund, Rachen und Kehlkopf - eine sinnvolle und effiziente Maßnahme HNO (Berlin), 39, 728-729, (1980)

19. GOLDSHER,M.; BARTAL,A.; ELIACHAR,I.; ROBINSON,E.: Laryngeal carcinoma associated with multiple additional primary tumors Arch Otolaryng.,103, 550-552, (1977)

20. ANDRIEU-GUITRANCOURT,J.; BROSSARD-LEGRAND,M.; HAPPICH,J.L.; LAMY,J.M.: Endoscopie systématique de l'oesophage au cours des cancers buccaux, pharyngés et laryngés Ann.oto-laryng. chir.cervico-fac. (Paris), 92, 659-666, (1975)

21. ANDRIEU-GUITRANCOURT,J.; DEHESDIN,D.; ROUSSEAU,A.: Cancers de l'oesophage associés aux cancers de la voie aéro-digestive supérieure. Données fournies par l'oesophagoscopie systématique J.franc.oto-rhino-laryng. 27, 11-14, (1978)

22. LAWSON,W.; SOM,M.: Second primary cancer after irradiation of laryngeal cancer Ann.otol 84, 771-775, (1975)

23. MAISEL,R.H.; VERMEERSCH,H.: Panendoscopy for second primaries in head and neck cancer Ann.otol.,90, 460-464, (1981)

24. MARCHETTA,F.C.; SAKO,M.; CAMP,F.: Multiple malignancies in patients with head and neck cancer Am.J.Surg., 110, 537-541, (1965)

25. MARTIN,G.; GLANZ,H.; KLEINSASSER,O.: Multiple maligne Tumoren bei Patienten mit Larynxkarzinomen Z.Laryng.Rhinol.58, 756-763, (1979)

26. MITCHELL,R.I.: Multiple primary cancers involving the lung
Can.J.Surg., 22, 54, (1979)

27. MOERTEL,CH.G.: Multiple primary malignant neoplasms
Cancer (Suppl.) 40, 1786-1792, (1977)

28. MULLEN,J.L.; REICHMAN, J.; ROSATO,E.F.: Multiple carcinomas following therapy for hodgkin disease
J.Surg.oncol. 11, 75-78, (1979)

29. NEWELL,G.R.; KREMENTZ,T.: Multiple malignant neoplasms in the charity hospital of Louisiana tumor registry
Cancer (Suppl.) 40, 1812-1820, (1977)

30. ODETTE,J.; SZYMANOWSKI, R.T.; NICHOLS,R.D.: Multiple head and neck malignancies
Trans.Amer.Acad.Opthal.Otolaryng.,84. 805-813, (1977)

31. OSSOFF,R.H.; BYTELL,D.E.: Three sumultaneous neoplasms of the larynx
ORL, 86, 732-738, (1978)

32. SHAPSHEY,S.M.; HONG,W.K.; FRIED,M.P.; SISMANIS,A.; VAUGHAN,CH.W.; STRONG,S.: Gleichzeitiges Auftreten von Karzinomen im Oesophagus und in den oberen Luftwegen
Otolaryngol. Head Neck Surg. 88, 373-377, (1980)

33. SLAUGHTER,D.P.; SOUTHWICK; H.W.; SMEJKAL,W.: "Field Cancerization" in oral stratified squamous epithelium
Cancer 6, 963-968, (1953)

34. THOMAS,K.: Multiple primary tumours in the oropharynx and the laryngopharynx
J.Laryng., 85, 327-334, (1972)

35. VRABEC,D.P.: Multiple primary malignancies of the upper aerodegistive system
Ann.otol.88, 846-853, (1979)

36. WAGENFELD,D.J.H.; HARWOOD, A.R.; BRYCE,D.P.; VAN NOSTRAND,A.W.P.; DE BOER,G.: Second primary respiratory tract malignant neoplasms in supraglottic carcinoma
Arch.Otolaryng., 107, 135-137, (1981)

37. WARREN,S.; GATES,O.: Multiple primary malignant tumors;a survey of the literature and a statistical study
Am.J.cancer, 16, 1358-1414, (1932)

38. WYNDER,E.L.; MUSHINSKI, M.H.; SPIVAK,J.C.: Tobacco and alkohol consumption in relation to the development of multiple primary cancers
Cancer 40, 1872-1878, (1977)

39. WYNDER,E.L.; DODO,H.; BLOCH,D.A.; GANTT,R.C.; MOORE,O.S.:
Epidemiologic investigation of multiple primary cancer of the upper alimentary and respiratory tracts
Cancer 24, 730-739, (1969)

40. YASHAR,J.J.; GURALNICK,E.; McAULEY,R.L.:
Multiple malignant tumors of the oral cavity, respiratory system, and upper digestive system
Am.J.Surg., 112,70-75, (1966)

41. EDER,M.; GEDIGK,P.:
Lehrbuch der allgemeinen Pathologie und der pathologischen Anatomie
Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York,
29. Auflage, (1975)

Lebenslauf

Am26. Februar 1955 wurde ich ,Rüdiger Strohm, als Sohn des Dr.med. Oskar Strohm und der Krimhilde Strohm, geborene Tack, in Solingen geboren.
Im Jahre 1956 zogen meine Eltern nach Haan.
Dort besuchte ich von 1961 bis 1965 die Waldschule und von 1965 bis 1974 das neusprachliche Humboldtgymnasium in Solingen. Meine Schulzeit beendete ich mit bestandener Reifeprüfung am 10.6.1974 .
Im Wintersemester 74/75 begann ich mein Studium der Zahnheilkunde in Düsseldorf. Am 13.5.1980 beendete ich mein Studium mit bestandenem Staatsexamen.
Am 11.8.1980 begann ich meine zahnärztliche Assistenzzeit in Neuss .